

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Validación del cálculo del orificio regurgitante efectivo
mediante planimetría sobre imágenes 3D-color de
ecocardiografía transesofágica en el diagnóstico y pronóstico
de pacientes con "leaks" perivalvulares mitrales**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Eduardo Franco Díez

Directores

Carlos Macaya Miguel
José Alberto de Agustín Loeches
Carlos Almería Valera

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA I



TESIS DOCTORAL

**VALIDACIÓN DEL CÁLCULO DEL ORIFICIO REGURGITANTE
EFECTIVO MEDIANTE PLANIMETRÍA SOBRE IMÁGENES 3D-
COLOR DE ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA EN EL
DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE PACIENTES CON “LEAKS”
PERIVALVULARES MITRALES**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Eduardo Franco Díez

BAJO LA DIRECCIÓN DE LOS DOCTORES:

Carlos Macaya Miguel, José Alberto de Agustín Loeches y Carlos Almería

MADRID, 2015

D. CARLOS MACAYA MIGUEL, Doctor en Medicina, Catedrático de Cardiología en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos.

D. JOSÉ ALBERTO DE AGUSTÍN LOECHES, Doctor en Medicina, profesor colaborador en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y médico adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos.

D. CARLOS ALMERÍA VALERA, Doctor en Medicina, profesor colaborador en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y médico adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos.

CERTIFICAN:

Que D. Eduardo Franco Díez, licenciado en Medicina, ha realizado bajo su dirección y supervisión la tesis titulada **“Validación del cálculo del Orificio Regurgitante Efectivo mediante planimetría sobre imágenes 3D-color de ecocardiografía transesofágica en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con “leaks” perivalvulares mitrales”**.

El presente trabajo reúne las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Tesis Doctoral. Y para que así conste a los efectos oportunos, se expide la presente certificación en Madrid a 1 de Junio de dos mil quince.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Alberto de Agustín, por ser una guía para la realización de esta tesis y por saber enseñar a vivir de un modo más humano. Al Dr. Carlos Almería, por su genialidad en el campo de la Imagen Cardiovascular y su disponibilidad infinita para ayudar y enseñar. Al Dr. Carlos Macaya, por liderar un proyecto que me ha permitido convertirme en el cardiólogo que ahora soy.

A los Dres. Pepe Zamorano y Leopoldo Pérez de Isla, por animarme e iniciarme en el campo de la investigación, y por plantar la semilla de la que surgió esta tesis. Al Dr. Javier Moreno, por confiar en mí, ser mi maestro día a día, y un modelo a seguir. Al Dr. Borja Ruiz, por enseñarme a vivir la docencia con pasión y por ser un amigo.

A mis residentes mayores, en especial a los Dres. Balbacid y Suárez, por ser un ejemplo en todos los sentidos. A mis co-residentes, las Dras. Fortuny, Viliani y Olmos, por su amistad y su apoyo a lo largo de 5 apasionantes años. A mis residentes pequeños, por permitirme aprender con cada guardia juntos.

A mis padres y abuelos, por ser una fuente de inspiración constante. Por haberme transmitido los valores con los que vivo y por no dejar nunca de luchar.

A Vivi, porque sin ella nada de esto tendría sentido.

**VALIDACIÓN DEL CÁLCULO DEL ORIFICIO
REGURGITANTE EFECTIVO MEDIANTE
PLANIMETRÍA SOBRE IMÁGENES 3D-COLOR DE
ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA EN EL
DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE PACIENTES CON
“LEAKS” PERIVALVULARES MITRALES**

ÍNDICE

ABREVIATURAS	10
“LEAKS” PERIVALVULARES: ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO	13
1. Introducción	14
2. Etiopatogenia de los “leaks” perivalvulares	15
3. Repercusión clínica de los “leaks” perivalvulares	16
4. Diagnóstico por imagen de los “leaks” perivalvulares	25
5. Tratamiento de los “leaks” perivalvulares	49
MOTIVACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS	66
HIPÓTESIS	69
OBJETIVOS	71
PACIENTES Y MÉTODOS	73
1. Población del estudio	74
2. Variables demográficas y clínicas	75
3. Variables ecocardiográficas y técnica de medida	76
4. Descripción de los procedimientos de cierre percutáneo	83
5. Análisis de la tasa de éxito de los procedimientos de cierre percutáneo	84
6. Análisis estadístico	85
7. Aspectos éticos	88

RESULTADOS	89
1. Descripción de la muestra de estudio	90
2. Concordancia entre las medidas del ORA-3D y las medidas del ORE-3D	93
3. Validación del ORE-3D como método para estimar la severidad de la regurgitación perivalvular	94
4. Comparación entre las medidas del ORE-3D y las medidas del ORA-3D para estimar la severidad de la regurgitación perivalvular	100
5. Seguimiento de los pacientes sometidos a cierre percutáneo de LPV, éxito del procedimiento y utilidad del ORE-3D para predecir dicho éxito	101
DISCUSIÓN	107
1. Discusión	108
2. Aplicaciones clínicas del presente trabajo	116
3. Limitaciones	117
CONCLUSIONES	118
SUMMARY	120
BIBLIOGRAFÍA	139

ABREVIATURAS

Abreviaturas (I)

2D	Bidimensional.
3D	Tridimensional.
ABC	Área bajo la curva.
AI	Aurícula izquierda.
BNP	Péptido natriurético cerebral.
ETE	Ecocardiograma transesofágico.
ETE-2D	Ecocardiograma transesofágico con imágenes bidimensionales.
ETE-3D	Ecocardiograma transesofágico con imágenes tridimensionales.
ETT	Ecocardiograma transtorácico.
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
IC95%	Intervalo de confianza del 95%.
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva.
LDH	Lactato deshidrogenasa.
LPV	“Leak” perivalvular / “leaks” perivalvulares.
NYHA	<i>New York Heart Association.</i>
ORA-3D	Orificio regurgitante anatómico medido mediante ETE-3D.
ORE	Orificio regurgitante efectivo.
ORE-3D	Orificio regurgitante efectivo medido mediante ETE-3D.

Abreviaturas (II)

ROC *Receiver operating characteristic.*

RPV Regurgitación perivalvular.

TC Tomografía computarizada.

VI Ventrículo izquierdo.

“LEAKS” PERIVALVULARES. ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO

1. Introducción

Las dehiscencias o “leaks” perivalvulares (LPV) son comunicaciones anómalas entre cavidades cardíacas adyacentes, o entre éstas y los grandes vasos, que se forman a través del tejido circundante a una válvula protésica (1), de manera inmediata o diferida tras su implante (*figura 1*). Así pues, un LPV no es sino una de las complicaciones que pueden aparecer tras el implante de una prótesis valvular, y su repercusión funcional lógica es la aparición de regurgitación valvular de tipo perivalvular (RPV) con un mayor o menor grado de hemólisis asociada, con el deterioro clínico y pronóstico que ello puede implicar para los pacientes.

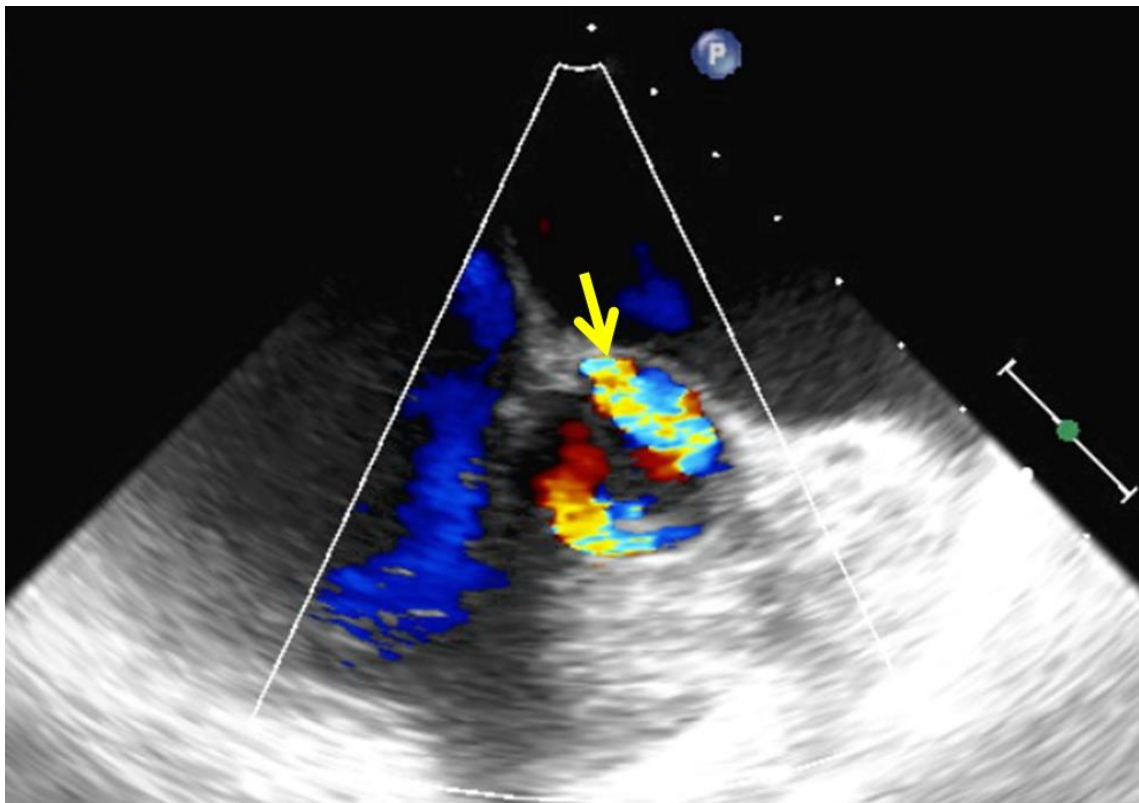


Figura 1. “Leak” perivalvular aórtico (flecha), visualizado mediante ecocardiografía transesofágica.

Los LPV se han estudiado fundamentalmente como complicación de prótesis valvulares mitrales y aórticas, que son las más frecuentemente implantadas. Los distintos estudios publicados arrojan datos de incidencia muy dispares, con lo que podríamos establecer que la incidencia real es desconocida (2). Para prótesis en posición aórtica, la incidencia publicada de LPV oscila entre un 2% y un 11%, mientras que para prótesis en posición mitral es mayor y varía entre un 7% y un 32% (3-6). No obstante, algunos autores han encontrado incidencias similares en ambas posiciones (7). Existen incluso registros en los que la incidencia de LPV es cercana al 50% de los pacientes a los que se les implantó una prótesis valvular (8). Sin embargo, la mayoría de estos LPV son de pequeño tamaño y de curso clínico benigno. Así, la incidencia de LPV clínicamente relevantes se encuentra entre un 1% y un 5% en las series quirúrgicas publicadas (9-12).

2. Etiopatogenia de los “leaks” perivalvulares

Los LPV se deben a una aposición incompleta del anillo de la prótesis valvular al tejido nativo del paciente donde debe suturarse. Dicha aposición incompleta suele aparecer de manera inmediata tras la cirugía, debido a una técnica de sutura incorrecta o a dificultades técnicas que impiden una correcta sutura (7) (calcificación extensa del anillo, tejido friable –endocarditis infecciosa–, problemas de espacio para posicionar las suturas, anillos valvulares no circulares para prótesis circulares, etc.), pero también puede aparecer a lo largo del seguimiento del paciente, como resultado de las fuerzas de tracción que actúan sobre las prótesis valvulares (13, 14). Estos LPV “tardíos” son en ocasiones producidos por endocarditis infecciosa que afecta al tejido perivalvular, o por

la reabsorción de calcificaciones anulares que no se habían desbridado totalmente durante la cirugía de recambio valvular (1). Los LPV causados por endocarditis infecciosa deben ser tratados quirúrgicamente, independientemente de los síntomas que produzcan, según la recomendación de las últimas guías de manejo de los pacientes con valvulopatías de la Sociedad Europea de Cardiología, con un nivel de evidencia C (15).

Otros factores de riesgo que se han descrito para la aparición de LPV son: la mayor duración de la circulación extracorpórea en la cirugía de recambio valvular, utilizar prótesis mecánicas en posición aórtica (en lugar de biológicas), y utilizar prótesis biológicas en posición mitral (en lugar de mecánicas) (7). La pericia del cirujano también es un factor importante que puede influir en la aparición de LPV (6).

3. Repercusión clínica de los “leaks” perivalvulares

Los LPV suelen ser asintomáticos, de modo que la incidencia de LPV clínicamente relevantes tras el implante de una prótesis valvular se encuentra entre el 1% y 5%, y la incidencia de LPV que requieren intervención quirúrgica debida a su sintomatología se encuentra entre el 1% y el 3% (9-12). Los LPV mitrales son más frecuentemente sintomáticos que los LPV aórticos (2, 16).

En cualquier caso, e independientemente de la presencia o no de sintomatología, se debe realizar una auscultación detallada en los pacientes con prótesis valvulares en las consultas de revisión clínica como método de cribaje de LPV (1), dado que pueden aparecer en cualquier momento del seguimiento. La aparición de un nuevo soplo pansistólico en ápex debe hacernos sospechar la presencia de un LPV mitral con RPV

significativa, mientras que la aparición de un soplo diastólico de alta frecuencia en borde esternal izquierdo debe hacernos sospechar la presencia de un LPV aórtico.

Las principales repercusiones clínicas que puede tener un paciente con LPV son fundamentalmente dos (2):

1. Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), secundaria a la RPV, que aparece aproximadamente en el 90% de los pacientes sintomáticos.
2. Anemia hemolítica, producida por la ruptura de los hematíes al atravesar el LPV, que aparece entre el 30% y el 75% de los pacientes sintomáticos.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los porcentajes de pacientes sintomáticos mencionados, es muy frecuente que los pacientes sintomáticos tengan tanto ICC como anemia hemolítica, pero puede existir ICC sin anemia hemolítica (más frecuentemente), o anemia hemolítica sin ICC (menos frecuentemente).

Por último, otra repercusión clínica que pueden tener los LPV es un aumento del riesgo de endocarditis infecciosa, como cualquier defecto intracardiaco que genere flujos turbulentos. En un estudio observacional con 40 pacientes con LPV aórticos (8), 3 de ellos (7,5%) desarrollaron endocarditis infecciosa a lo largo de un seguimiento de 5 años. La incidencia a 5 años de endocarditis en una cohorte amplia de pacientes tras implante de prótesis valvular fue del 6,6% (17), discretamente inferior por tanto a la incidencia en pacientes con LPV. La incidencia general de endocarditis sobre válvula protésica podría establecerse como norma general en torno al 1% anual (4).

En el mencionado estudio observacional de pacientes con LPV aórticos (8), la endocarditis se manifestó como un aumento de la severidad en la RPV producida por el LPV, por lo que dicha observación en el seguimiento de un paciente con LPV debe

hacernos sospechar la aparición de endocarditis y conducirnos a la realización de los estudios diagnósticos necesarios (ecocardiograma transesofágico –ETE–, etc.).

3.1. Insuficiencia cardíaca congestiva debida a regurgitación perivalvular

La ICC secundaria a la RPV es la manifestación clínica más frecuente de los pacientes sintomáticos, y habitualmente se presenta con importante limitación de la capacidad funcional, con una clase de la *New York Heart Association* (NYHA) \geq III (18). En el caso de los LPV mitrales, Genoni y colaboradores mostraron que la severidad de los síntomas (clase funcional) se correlaciona con la gravedad de la RPV y con el tamaño del LPV (6). En su serie de 96 pacientes consecutivos con LPV mitrales, el 80% de los pacientes con LPV pequeños, definidos como aquéllos de 1-2 mm de diámetro mayor, se encontraron en clase funcional de la NYHA I, mientras que el 62% de los pacientes con LPV de diámetro mayor \geq 3 mm se encontraron en clase funcional de la NYHA III o IV. El número de LPV no se correlacionó con la clase funcional de los pacientes.

Por otra parte, en pacientes con ICC secundaria a insuficiencia aórtica o mitral *valvular*, los valores en plasma de péptido natriurético cerebral (BNP) se correlacionan con las dimensiones del ventrículo izquierdo (VI), la función del VI y la clase funcional. Esto podría ser extrapolable a los pacientes con RPV aórtica o mitral (19-21).

Fisiopatológicamente, la regurgitación perivalvular se comporta como cualquier otro tipo de insuficiencia valvular. En el caso de los LPV mitrales, la comunicación entre aurícula izquierda (AI) y VI proporciona una vía de baja resistencia para la eyección ventricular, de modo que parte del volumen sistólico se dirige por dicha

comunicación hacia la AI, produciendo una sobrecarga de volumen en dicha cavidad que conduce a su dilatación y a la aparición de congestión pulmonar por aumento de las presiones auriculares (*figura 2*). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) no suele estar afectada, salvo en estadios avanzados (22) .

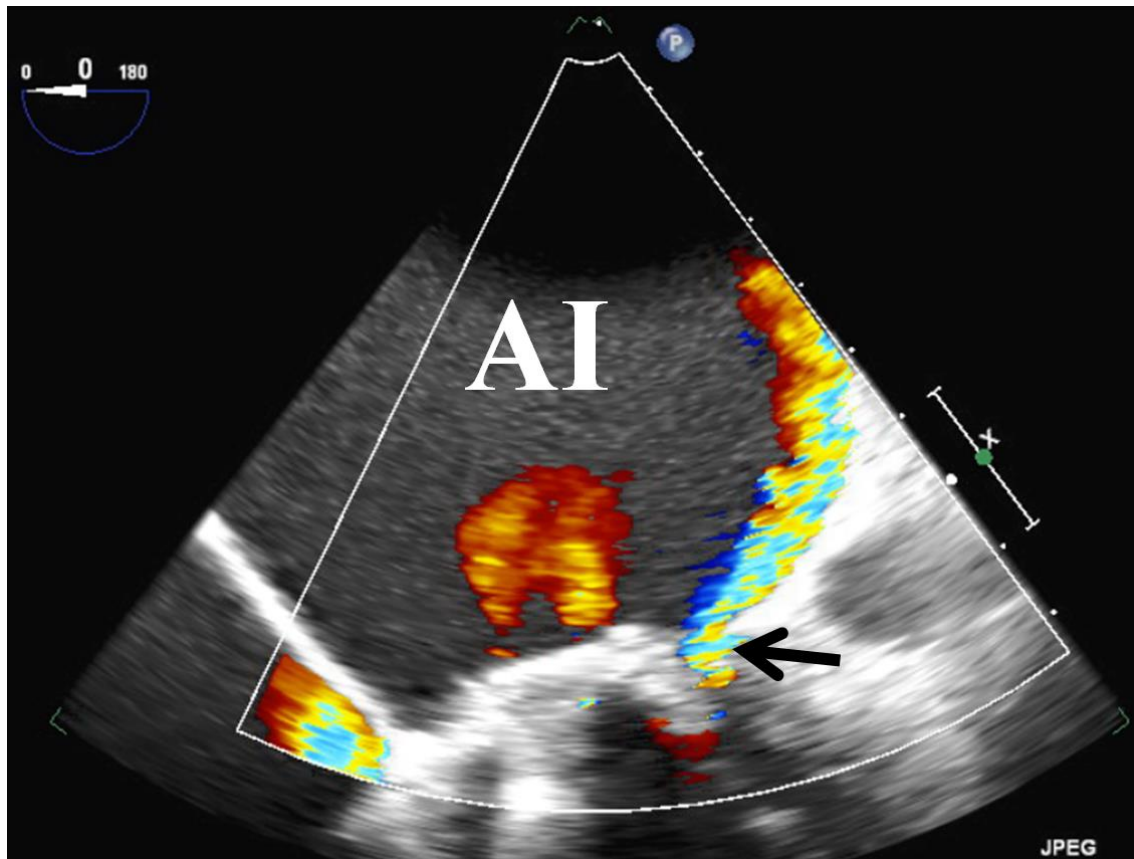


Figura 2. Regurgitación perivalvular en un “leak” perivalvular mitral (flecha). Nótese la dilatación de la aurícula izquierda (AI).

En el caso de los LPV aórticos, la comunicación se produce entre la aorta y el VI, de modo que existe un paso diastólico de flujo sanguíneo entre aorta y VI que condiciona una sobrecarga de volumen del VI, lo que conduce con el tiempo a su dilatación y a la aparición de síntomas de ICC. En este caso, la fracción de eyección del

ventrículo izquierdo también se afecta sólo en estadíos avanzados. Clínicamente, además de por el característico soplo diastólico, la presencia de insuficiencia aórtica significativa puede sospecharse por la aparición de pulso saltón, que traduce un aumento de la presión de pulso, y por una presión arterial diastólica disminuida (22, 23).

El tratamiento de la ICC secundaria a RPV en pacientes con LPV consiste en la corrección, ya sea quirúrgica o percutánea, del defecto (15). En el caso de los LPV mitrales, la corrección quirúrgica del defecto ha demostrado ser superior al tratamiento médico en términos de supervivencia y de alivio sintomático (24). En pacientes inoperables por un riesgo quirúrgico prohibitivo, y en el resto de pacientes hasta la cirugía, se debe realizar tratamiento médico acorde con las guías de práctica clínica de insuficiencia cardíaca (25). En cuanto al tratamiento médico, se utilizan como tratamiento sintomático los diuréticos de asa (furosemida), y fármacos para reducir la post-carga (destacando los beta-bloqueantes y calcio-antagonistas no dihidropiridínicos en caso de los LPV mitrales, y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los calcio-antagonistas dihidropiridínicos (26) en el caso de los LPV aórticos) (15).

3.2. Anemia hemolítica en el contexto de “leaks” perivalvulares

Menos frecuente que la ICC debida a la RPV, la anemia hemolítica aparece entre el 30% y el 75% de los pacientes sintomáticos (2). En la serie de 96 pacientes con LPV mitrales de Genoni y colaboradores, el tamaño de los LPV no se asoció al desarrollo de anemia hemolítica, pero el número de “leaks” sí que se correlacionó con la presencia de anemia hemolítica significativa (6); los pacientes operados de prótesis valvulares con insuficiencia renal crónica, dilatación de AI e infecciones postoperatorias tenían más

riesgo de tener múltiples LPV, y por ello podrían tener un aumento del riesgo de anemia hemolítica.

La anemia hemolítica suele manifestarse clínicamente con síntomas de insuficiencia cardíaca, de ahí que sea infrecuente encontrar pacientes con anemia hemolítica que no tengan ICC. Otros síntomas de anemia hemolítica más infrecuentes son ictericia y hemoglobinuria (con orina de color pardo) (27).

Fisiopatológicamente, la hemólisis secundaria a los LPV es de tipo intravascular y se explica por la ruptura de los hematíes debida a los impactos mecánicos recibidos cuando pasan a través del LPV (28). Los fragmentos de hematíes resultantes pueden observarse en un frotis de sangre periférica y se denominan esquistocitos (*figura 3*). El gradiente de presión entre las cámaras cardíacas que separa el LPV produce aceleración y turbulencias del flujo sanguíneo a su través, lo que, unido al recorrido anfractuoso de muchos LPV, explica los mencionados impactos mecánicos sobre los hematíes. En una serie de 27 pacientes con prótesis valvulares mitrales, los 16 que presentaron anemia hemolítica (8 de los cuales tenían LPV) tenían patrones de fragmentación del flujo, colisión o aceleración rápida en el flujo regurgitante mitral, mientras que los 11 pacientes que no presentaron anemia hemolítica tenían flujos libres o con deceleración lenta (29). Se realizó una simulación numérica que demostró que los valores pico de estrés de cizalladura en los pacientes con hemólisis se situaban entre 925 y 6000 dinas/cm². Estudios *in vitro* previos sugerían que para producir anemia hemolítica se necesitaban valores de estrés de cizalladura pico superiores a 3000 dinas/cm² (30).

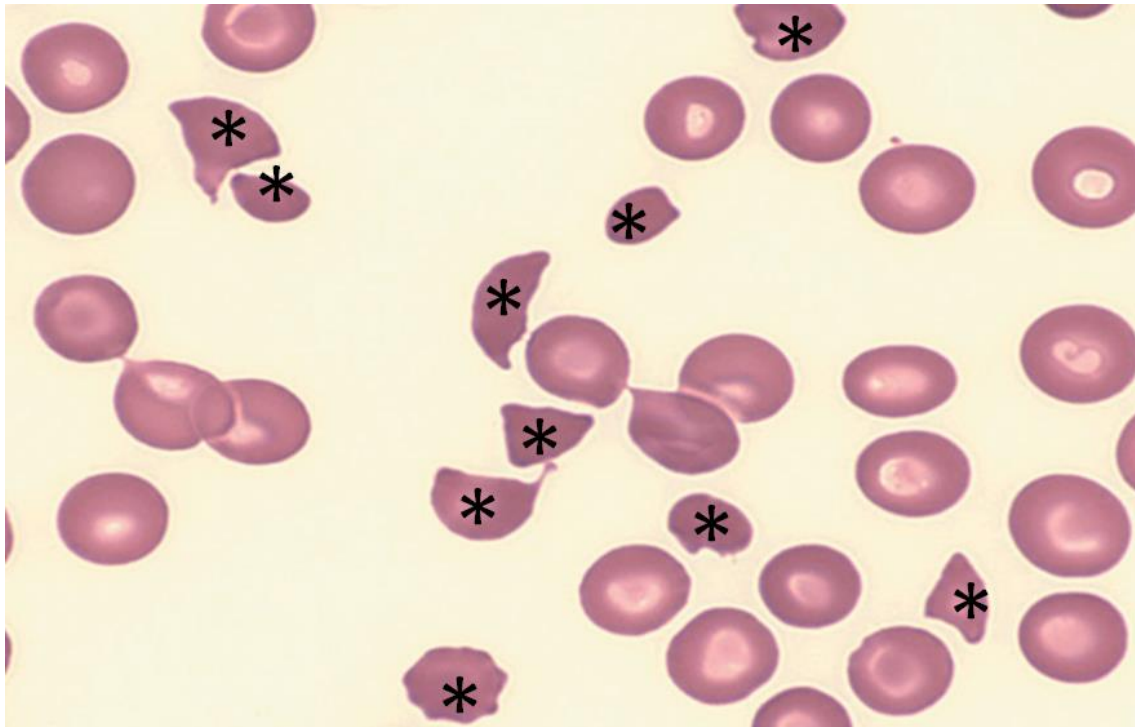


Figura 3. Esquistocitos en frotis de sangre periférica (asteriscos).

Los pacientes con prótesis valvulares deben ser sometidos a cribaje de anemia hemolítica a lo largo de su seguimiento clínico mediante análisis de sangre seriados (15). La *tabla 1* resume los principales hallazgos de laboratorio en los pacientes con anemia hemolítica secundaria a LPV (1, 27, 31, 32). El descenso en los niveles de haptoglobina en sangre es más sensible para el diagnóstico de hemólisis, pero la elevación de las cifras de lactato deshidrogenasa (LDH) sérica se correlaciona mejor con la gravedad de la hemólisis (15). Skoularigis y colaboradores propusieron, como criterios diagnósticos de anemia hemolítica en pacientes con prótesis valvulares, una elevación de la LDH sérica asociada a dos de los siguientes tres criterios: descenso de la hemoglobina sérica, descenso de la haptoglobina sérica, y recuento de reticulocitos $>2\%$.

Tabla 1. Hallazgos de laboratorio en la anemia hemolítica secundaria a LPV.

HALLAZGOS EN ANÁLISIS DE SANGRE	
Hemoglobina	<13,8 g/dl (hombres) o <12,4 g/dl (mujeres)
LDH	>460 U/l
Haptoglobina	<50 mg/dl
Reticulocitos (recuento)	>2%
Bilirrubina	↑ Bilirrubina indirecta (sin superar 4-5 mg/dl)
Hemoglobina libre en plasma	↑
HALLAZGOS EN ANÁLISIS DE ORINA	
Bilirrubina	Normal
Hemosiderina	↑
Hemoglobina	Normal / ↑ en casos graves
HALLAZGOS HEMATOLÓGICOS	
Frotis de sangre periférica	Esquistocitos, policromatofilia
Biopsia de médula ósea	Hiperplasia eritroide

LDH = lactato deshidrogenasa.

Además de secundaria a un LPV, la anemia hemolítica puede aparecer debido a la propia mecánica o disfunción valvular de la prótesis. En caso de la presencia de signos analíticos compatibles con anemia hemolítica en el seguimiento de un paciente, se debe realizar un ecocardiograma transtorácico (ETT) para buscar LPV o signos de disfunción protésica (33). En caso de no ser concluyente, y siempre que exista sospecha de disfunción valvular, se debe realizar un ETE, dado su mayor valor diagnóstico en pacientes con prótesis valvulares (34).

El tratamiento de la anemia hemolítica asintomática es médico, e incluye como primera medida suplementos de hierro por vía oral, añadiendo suplementos de ácido fólico e inyecciones periódicas de eritropoyetina si el hierro oral no es suficiente (15, 35). El tratamiento con beta-bloqueantes puede disminuir la hemólisis, probablemente debido a sus efectos inotrope y cronotrope negativo, que disminuyen el estrés mecánico al que se ven sometidos los hematíes al atravesar el LPV (36). En casos refractarios, se puede recurrir a transfusiones de concentrados de hematíes con el objetivo de mantener la hemoglobina por encima de 10 g/dl (1).

El tratamiento de los casos de anemia hemolítica sintomáticos o que requieren transfusiones repetidas consiste en la reparación quirúrgica o percutánea del LPV. En los pacientes con anemia hemolítica y bajo riesgo quirúrgico, la cirugía, que es por otra parte el “gold standard” en el tratamiento de los LPV, parece de elección sobre el intervencionismo percutáneo, dado que una de las posibles complicaciones del tratamiento percutáneo de los LPV es la hemólisis post-procedimiento debida a “leak” residual (ya sea persistencia de hemólisis previa o de nueva aparición) (37). Además, durante los primeros 6 meses puede existir hemólisis por paso de sangre a través de las celdillas de los dispositivos de cierre, hasta que éstos se endotelizan por completo. El empeoramiento de la anemia hemolítica previa con aumento de las necesidades de transfusión o necesidad de cirugía se cifra en el 1%-2,9% de los pacientes sometidos a procedimientos de cierre percutáneo de LPV (38-41).

4. Diagnóstico por imagen de los “leaks” perivalvulares

El diagnóstico definitivo de la presencia de LPV se realiza mediante ecocardiografía (15). Previamente, la angiografía era la técnica utilizada para su diagnóstico (38); se realizaban inyecciones de contraste desde múltiples proyecciones para determinar la morfología y localización de los “leaks”, y también se llevaban a cabo tests de oclusión de los mismos con catéter-balón como método para cuantificar su tamaño y la repercusión hemodinámica del cierre. Hoy en día no se recomienda realizar tests de oclusión con balón por los riesgos de atrapamiento del balón que conlleva la técnica. La tomografía computarizada (TC) con contraste y reconstrucción tridimensional de las imágenes está siendo también utilizada en los últimos años para la evaluación diagnóstica de los LPV (1).

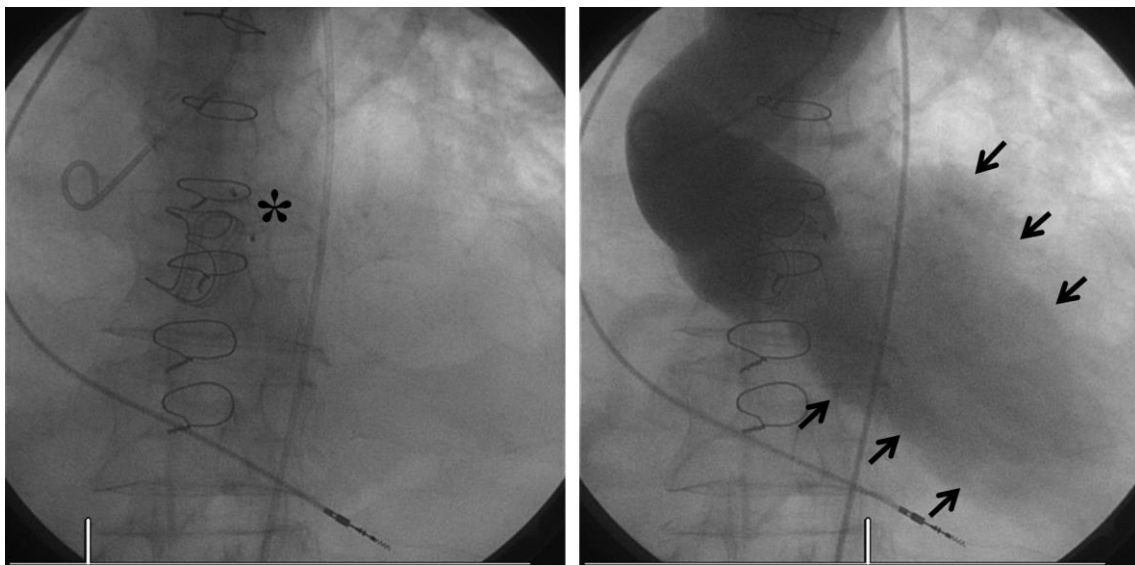


Figura 4. Regurgitación perivalvular residual tras implante de dispositivo de cierre (asterisco) en un “leak” perivalvular aórtico. Evaluación angiográfica, con inyección de contraste en la raíz aórtica. Imágenes en vacío y tras inyección de contraste, que muestra su paso al ventrículo izquierdo (flechas).

4.1. Evaluación ecocardiográfica de los “leaks” perivalvulares

Uno de los objetivos que existen en el seguimiento de pacientes intervenidos de recambio valvular protésico es el diagnóstico precoz de la presencia de LPV. Además de la anamnesis y la exploración física, el seguimiento ecocardiográfico periódico es fundamental para conseguir este objetivo.

El enfoque que se realiza para el diagnóstico ecocardiográfico de LPV consiste en detectar la RPV asociada en los ETT periódicos a los que se someten estos pacientes. En LPV aórticos, esta evaluación mediante ETT suele ser suficiente para detectar la regurgitación y ser capaz de definirla como perivalvular, dada la situación anterior de la válvula aórtica, y el hecho de que los jets de regurgitación se acerquen al transductor colocado sobre el tórax, mientras que los artefactos protésicos se alejan del transductor e interfieren poco con la imagen (42). En los LPV mitrales, sin embargo, el jet de regurgitación se dirige hacia la AI, posterior a la válvula, y los artefactos protésicos se dirigen en la misma dirección, por lo que la evaluación mediante ETT suele ser insuficiente. En cualquier caso, e independientemente de la posición de la válvula evaluada, ante la sospecha de RPV, o en caso de dudas, se recomienda la realización de un ETE, técnica superior al ETT dado que permite una mejor evaluación de la localización y tamaño del LPV, de la severidad de la RPV, y mejora la calidad de la imagen (34). Esto es especialmente relevante en LPV mitrales, dado que en el ETE la AI se sitúa en el campo cercano al transductor, evitando con ello la interferencia de artefactos protésicos con el jet de regurgitación.

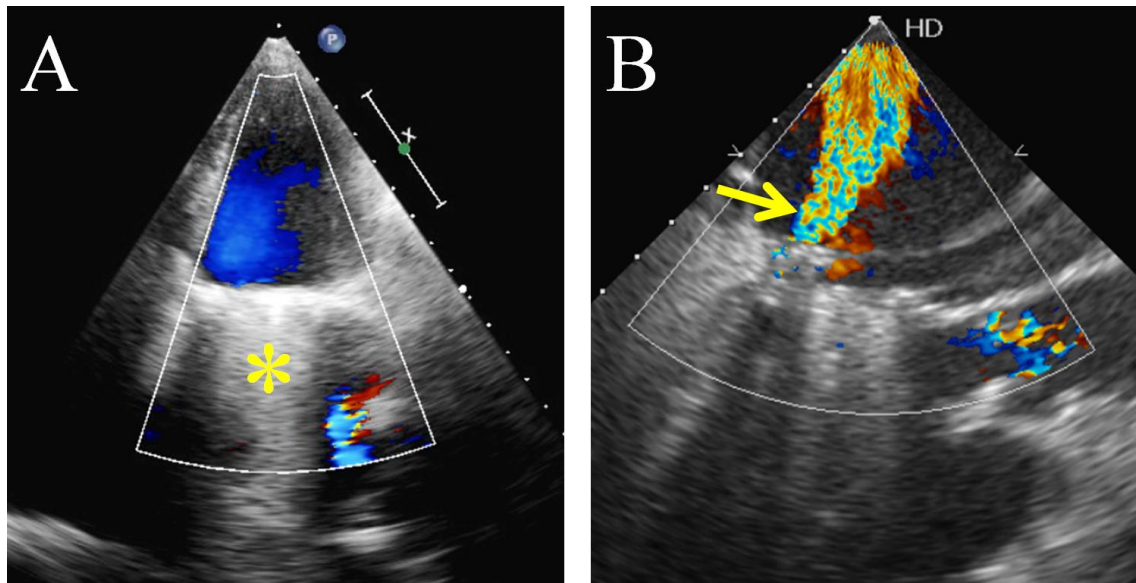


Figura 5. “Leak” perivalvular mitral evaluado mediante ecocardiografía transtorácica (A) y transesofágica (B). Mediante ecocardiografía transtorácica, el jet de regurgitación se aleja del transductor y existe interferencia con los artefactos producidos por la prótesis (asterisco), mientras que con ecocardiografía transesofágica el jet de regurgitación se acerca al transductor (flecha) y se evita la interferencia con los artefactos protésicos.

Una vez establecida la ecocardiografía transesofágica como técnica diagnóstica preferida para la evaluación de LPV, debemos tener en cuenta que las técnicas de ETE tridimensional (ETE-3D) son superiores a las de ETE bidimensional (ETE-2D) y deberían por tanto ser de elección (43), dado que mejoran la cuantificación de las medidas del defecto y de su morfología, facilitan la detección de LPV múltiples, y permiten que la determinación de la localización de los “leaks” sea más sencilla (44).

García-Fernández y colaboradores estudiaron un grupo de pacientes con LPV mitrales mediante ETE-2D y ETE-3D en tiempo real (45), y observaron cómo el ETE-

2D era suficiente para determinar la localización de los LPV y evaluar la severidad de la RPV de manera adecuada, pero no podía medir adecuadamente la longitud (dimensión mayor) de los LPV ni su forma. El ETE-3D fue capaz de medir, utilizando imágenes sin color, la longitud, anchura, área y forma de los defectos. Biner y colaboradores realizaron un estudio similar en 8 pacientes con LPV mitrales, pero comparando ETE-2D con imágenes en color y ETE-3D con imágenes en color (46); el ETE-3D fue capaz de detectar 3 LPV que habían pasado desapercibidos con ETE-2D, y permitió medir la longitud de los defectos (algo no posible con ETE-2D); la medición de la anchura de la vena contracta del jet de RPV mediante ambas técnicas mostró una tendencia a registrar mayores valores mediante ETE-2D ($5,7 \pm 1,4$ mm *versus* $5,5 \pm 1,3$ mm), pero las diferencias no fueron significativas, y no superaron 1 mm de diferencia entre las dos técnicas en ningún caso. Finalmente, Yildiz y colaboradores estudiaron 13 pacientes con LPV mitrales mediante ETE-2D y ETE-3D *sin* imágenes en color (47); la medición de la anchura de los defectos mediante ETE-2D arrojó en esta ocasión resultados *menores* que mediante ETE-3D ($3,0 \pm 0,9$ mm *versus* $3,9 \pm 2,0$ mm), sin que los autores realizaran una comparación estadística de las diferencias para determinar su significación.

Definido el ETE-3D como “gold standard” para la evaluación de LPV (morfología, medidas y situación), pasaremos a revisar brevemente a continuación los fundamentos de la ecocardiografía tridimensional, así como las técnicas utilizadas para evaluar las características principales que se deben analizar en todo LPV: su localización; su tamaño y morfología; y la severidad de la regurgitación perivalvular que genera. Asimismo, revisaremos las limitaciones de esta técnica en la evaluación de LPV.

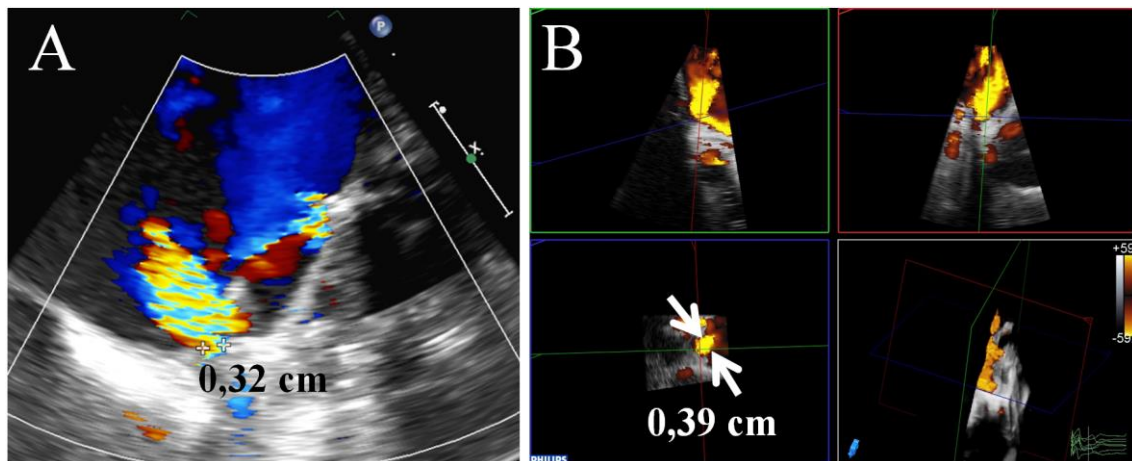


Figura 6. “Leak” perivalvular mitral evaluado mediante ecocardiografía transesofágica bidimensional (A) y tridimensional (B). Se muestra la medida de la anchura de la vena contracta de jet de regurgitación mediante las dos técnicas.

FUNDAMENTOS DE ECOCARDIOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL

Los ecocardiógrafos tridimensionales (3D) actuales utilizan transductores que incorporan múltiples filas de cristales piezoeléctricos dispuestos en forma de matriz, lo que permite la toma de imágenes volumétricas en tiempo real (48). Cada transductor está compuesto de más de 3000 elementos piezoeléctricos, que funcionan a frecuencias de entre 2 y 4 MHz en ETT, y entre 5 y 7 MHz en ETE.

Existen básicamente dos modos de adquisición de imágenes con esta técnica: en tiempo real (imagen 3D “en directo”), y mediante reconstrucción a partir de subvolúmenes adquiridos a lo largo de varios latidos, tomados en el mismo momento del ciclo cardíaco (guiado por electrocardiograma) (*figura 7*). Esta segunda técnica aporta mayor resolución temporal y espacial, pero se ve limitada por la posibilidad de artefactos debidos a movimientos respiratorios del paciente o ritmo cardíaco irregular.

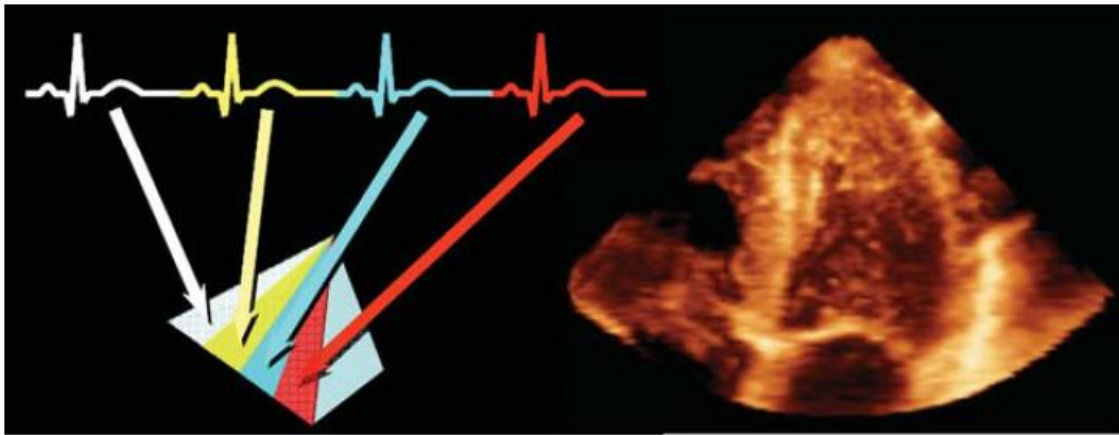


Figura 7. Adquisición de imágenes mediante reconstrucción a partir de subvolúmenes adquiridos a lo largo de varios latidos, guiada por electrocardiograma. Tomado de Lang et al (48).

La realización de ecocardiografía 3D supone en muchas ocasiones un desafío para el explorador. En primer lugar, debe dirimir el conflicto entre utilizar una alta resolución espacial a costa de perder resolución temporal, o viceversa; la utilización de sectores volumétricos más estrechos permite una alta resolución espacial sin perder resolución temporal, a costa de no poder en muchos casos apreciar la totalidad de la estructura cardiaca de interés. En segundo lugar, debe ajustar la ganancia y compresión en valores adecuados, recomendándose de manera general valores medios (en torno a 50 unidades) (48); valores bajos de ganancia generan artefactos por falta de ecos que pueden eliminar de la imagen estructuras anatómicas o sobredimensionar orificios (por ejemplo, los LPV), mientras que valores altos de ganancia empeoran la resolución de la imagen y la capacidad de evaluar la profundidad. Por último, debe elegir entre adquirir imágenes en tiempo real a costa de perder resolución espacial y temporal, o adquirir imágenes mediante reconstrucción de varios subvolúmenes, a costa de correr el riesgo

de tener artefactos por los movimientos respiratorios del paciente (*figura 8*) o en caso de arritmias.

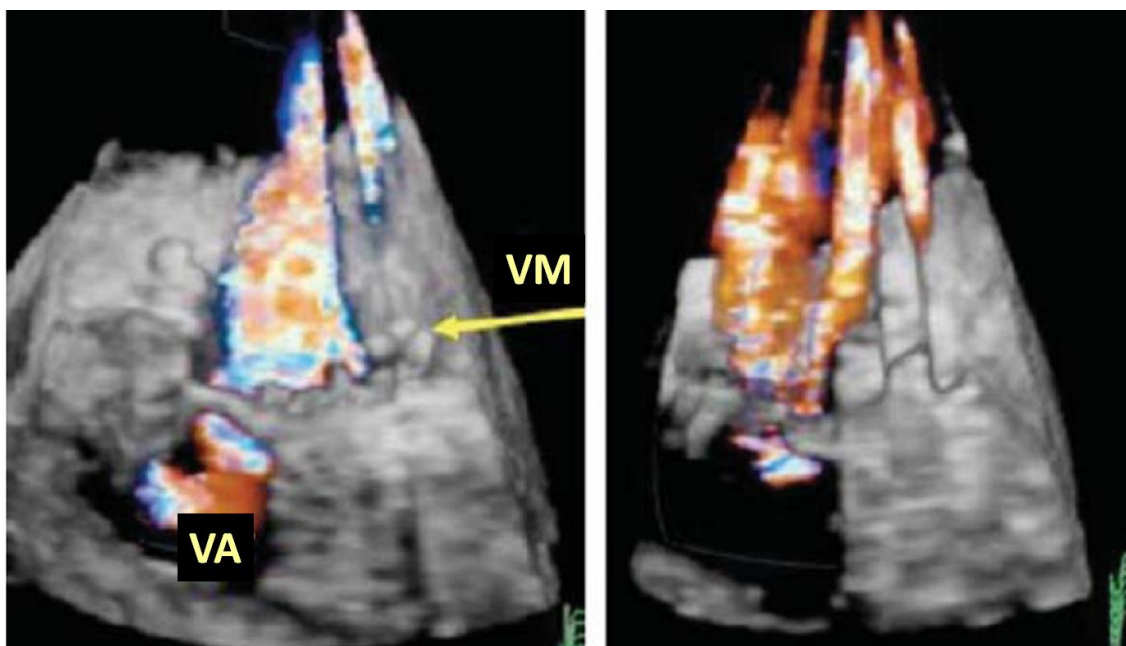


Figura 8. Artefacto generado por movimientos respiratorios del paciente durante la adquisición de imágenes mediante la unión de varios subvolúmenes en ciclos cardíacos sucesivos. Izquierda: visualización de la válvula mitral (VM) y de la válvula aórtica (VA) sin artefactos gracias a apnea del paciente, que permite una posición estable del corazón. Derecha: los movimientos respiratorios del paciente generan un artefacto por el que los subvolúmenes no se unen adecuadamente, visualizándose “escalones” entre ellos. *Adaptado de Lang et al (48).*

Al igual que la ecocardiografía bidimensional, la ecocardiografía 3D permite la adquisición de imágenes Doppler color. La superposición de dichas imágenes sobre las anatómicas en escala de grises implica necesariamente una pérdida de resolución espacial y temporal, especialmente si la adquisición de imágenes se realiza en tiempo

real. Esta pérdida de resolución es la principal limitación de la técnica, y obliga a adquirir sectores estrechos si la adquisición de imágenes se realiza en tiempo real. Además, la orientación espacial puede ser difícil en exploradores no experimentados; se recomienda mostrar las imágenes tomando como referencia estructuras anatómicas fáciles de identificar, y utilizando vistas estándar (48). En cuanto a la calidad de las imágenes adquiridas, el ETE-3D es superior a día de hoy respecto al ETT-3D, por lo que es la técnica recomendada si se requieren análisis precisos de flujos intracardíacos (48).

LOCALIZACIÓN DE LOS “LEAKS” PERIVALVULARES

Para identificar y localizar los LPV mediante ETE-3D se deben utilizar imágenes Doppler color (34, 42). Las imágenes en escala de grises no son suficientes, dado que un exceso de ganancia podría ocultar la presencia de los LPV presentes, y un defecto de ganancia podría hacer aparecer LPV falsos.

En este sentido, la utilización de imágenes Doppler color en tiempo real tiene especial utilidad (49, 50): para detectar y localizar LPV, no son necesarios valores altos de resolución espacial y temporal, y la utilización del tiempo real evita por otra parte la aparición de artefactos por arritmias o movimientos respiratorios del paciente, lo que facilita la evaluación.

Los LPV mitrales son más fáciles de detectar y localizar que los aórticos mediante ETE-3D, dado que la técnica permite visualizar la circunferencia completa de la válvula mitral de frente al explorador, con lo que la detección de cualquier defecto a lo largo de toda la circunferencia perivalvular suele ser sencilla (42). Por el contrario,

los LPV aórticos situados en posición anterior del anillo pueden ser difíciles de detectar incluso con ETE-3D, dado que la porción anterior de la prótesis quedará situada en el campo lejano al transductor, y podrá ser susceptible de recibir artefactos de reverberación o sombra acústica desde la porción más posterior de la prótesis valvular, que se sitúa más cerca del transductor. Por ello, la utilización de múltiples proyecciones (eje corto y eje largo de la válvula aórtica desde esófago, vista transgástrica con angulación izquierda a 100-120° y vista transgástrica profunda con anteflexión y angulación izquierda a 0°) debe ser realizada de rutina para disminuir las posibilidades de infradetectar LPV aórticos (42).

Para indicar la localización de los “leaks”, se recomienda utilizar un esquema de tipo reloj desde la perspectiva de los cirujanos cardiacos (vista quirúrgica) en el que cada posible posición del leak se corresponde con una posición de las manecillas del reloj (1) (*figura 9*).

En cuanto a los LPV aórticos, es fundamental relacionarlos respecto a la localización de los senos de Valsalva (coronariano izquierdo, coronariano derecho o no coronariano) (2, 51). A la comisura entre los senos coronariano izquierdo y derecho se asigna las 5 en punto, a la comisura entre los senos coronariano derecho y no coronariano se asigna las 8 en punto, y a la comisura entre los senos no coronariano y coronariano izquierdo se asigna las 11 en punto; las 12 en punto quedaría enfrentada en este esquema a las 12 en punto que se utiliza en la evaluación de los LPV mitrales. Este esquema horario, no obstante, es una recomendación, y otros esquemas con pequeñas variaciones de horas asignadas a cada comisura se han utilizado (13), respetando las 5 en punto como localización de la comisura entre los senos coronarianos izquierdo y derecho.

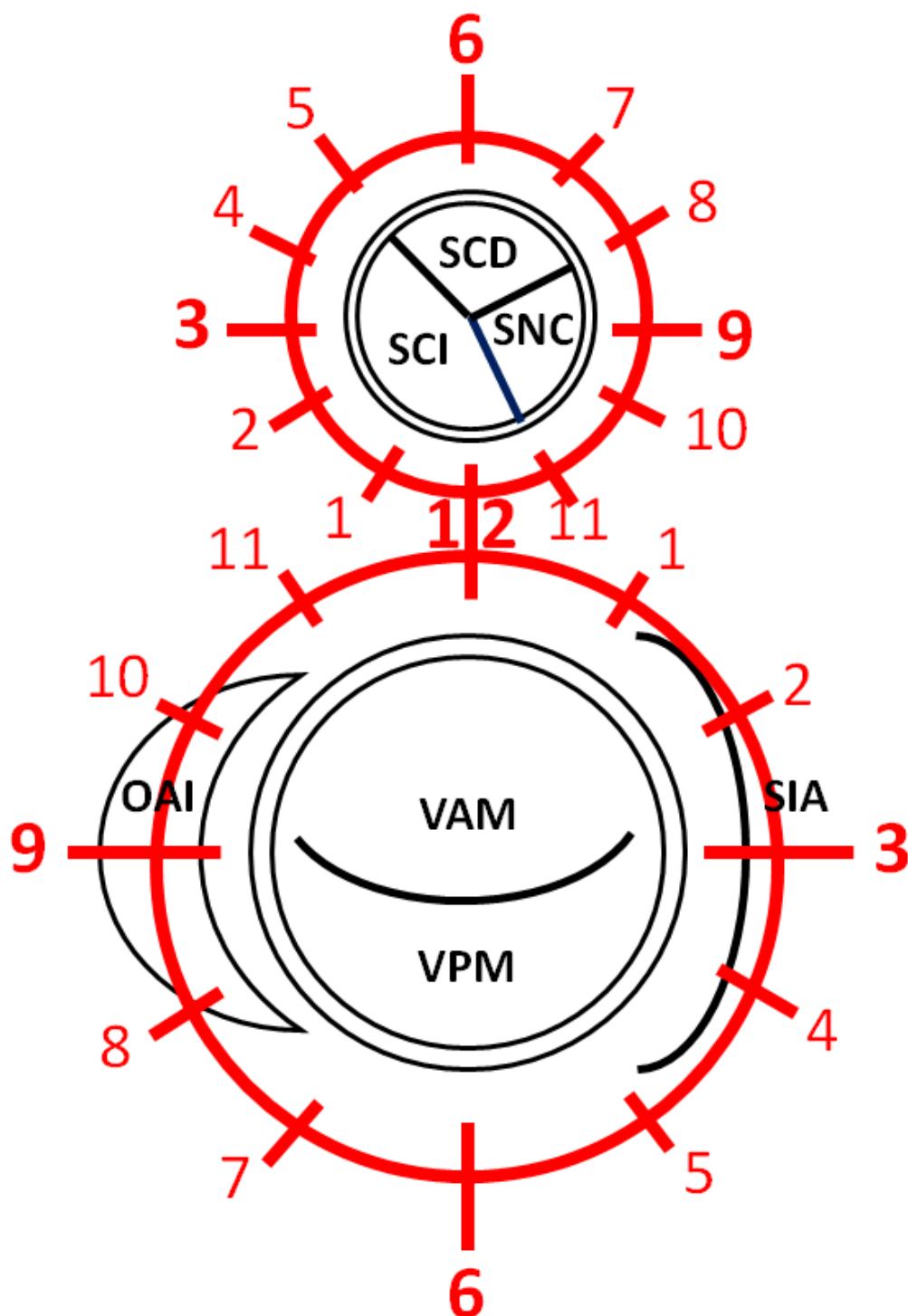


Figura 9. Localización con esquema horario de los LPV mitrales y aórticos. OAI: orejuela de la aurícula izquierda; SIA: septo interauricular; SCD: seno coronario derecho; SCI: seno coronario izquierdo; SNC: seno no coronario; VAM: velo anterior mitral; VPM: velo posterior mitral.

En una serie de 28 pacientes con LPV aórticos, De Cicco y colaboradores observaron una localización más frecuente de los mismos en el seno no coronario (19 “leaks”) y en el seno coronario derecho (16 “leaks”) (13), mientras que en el seno coronario izquierdo hubo tan solo 5 “leaks”. Ruiz y colaboradores encontraron hallazgos similares, con un 46% del total de LPV aórticos de su serie localizados en el seno no coronario (18). No obstante, en otras series no se observa esta preferencia por la localización de los “leaks” en ningún seno de Valsalva concreto, o bien no se analiza (11, 12, 52-54). La predilección de los LPV aórticos por el seno no coronario podría deberse a la mayor debilidad del tejido de dicho seno, condicionada por su origen embriológico (13, 55).

Para localizar mediante un esquema horario los LPV mitrales, se rota la vista convencional del ETE-3D que observa la válvula mitral desde la aurícula, de modo que la válvula aórtica se sitúe en la parte superior de la imagen (1, 14). El punto medio del anillo anterior mitral representa en dicha posición las 12 en punto, mientras que el punto medio del anillo posterior mitral representa las 6 en punto. La comisura anterolateral y la orejuela de la AI quedan a las 9 en punto; la comisura posteromedial y el septo interauricular quedan situados a las 3 en punto. Esto permite delimitar cuatro cuadrantes en los que pueden situarse los LPV mitrales: anterior (entre las 9 y las 12 en punto del reloj), lateral (entre las 6 y las 9 en punto del reloj), posterior (entre las 3 y las 6 en punto del reloj) y septal (entre las 12 y las 3 en punto del reloj). La localización más frecuente de los LPV mitrales en las series publicadas es la anterior (14, 18, 56), pero la *segunda* localización más frecuente varía entre ellas. De Cicco y colaboradores encontraron la mayoría de LPV mitrales en posición anterior (especialmente entre las 10 y las 11 en punto, donde se encuentra la unión mitroaórtica), y como segunda

localización más frecuente en posición posterior (especialmente entre las 5 y las 6 en punto, donde se encuentra la inserción de la pared posterior del ventrículo izquierdo) (14). En la serie de Ruiz y colaboradores (18), sin embargo, la segunda localización más frecuente fue la lateral.

Spoon y colaboradores (56) proponen un sistema de localización de los LPV mitrales que no utiliza un esquema horario, pero que se basa en las mismas referencias anatómicas utilizadas en dicho esquema (posición de la válvula aórtica, del septo interauricular y de la orejuela de la AI). Utilizando dichas referencias, se establecen 8 cuadrantes en los que puede localizarse cada LPV. Los 4 cuadrantes que se utilizan en el esquema horario corresponderían cada uno con dos cuadrantes de los utilizados en este sistema, y conservan la misma nomenclatura general: el cuadrante anterior se dividiría en anterolateral y anteromedial; el cuadrante posterior se dividiría en posterolateral y posteromedial; el cuadrante lateral se dividiría en lateroanterior y lateroposterior; y el cuadrante septal se dividiría en medioanterior y medioposterior. La localización más frecuente de los LPV mitrales en su serie fue la anterolateral (42%), y la segunda localización más frecuente fueron los cuadrantes posteriores (en total 40%), en consonancia por lo tanto con el resto de series publicadas.

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO Y MORFOLOGÍA DE LOS “LEAKS” PERIVALVULARES

La principal ventaja del ETE-3D respecto al ETE-2D en el estudio de LPV es que permite una determinación más precisa de su tamaño y morfología (43).

La cuantificación del tamaño de los LPV se realiza actualmente mediante planimetría sobre las imágenes de ETE-3D sin la utilización de Doppler color. Las

medidas del LPV serían las del área con ausencia de ecos que representa la presencia del mismo (45). La medición de dichas áreas con ausencia de ecos debe ser cuidadosa, dado que variaciones en la ganancia o compresión utilizada en la adquisición de las imágenes podrían sobreestimar o infraestimar el tamaño (48), y además la resolución de las imágenes puede ser limitada (42). Por ello, antes de medir las dimensiones del LPV, se debe corroborar la presencia del mismo observando RPV en imágenes Doppler color. Este método planimétrico sin imágenes Doppler color mide el orificio *anatómico* de la dehiscencia en lugar del orificio regurgitante efectivo (ORE), que es realmente el que determina la repercusión funcional del LPV, puesto que es el que utiliza el jet de regurgitación perivalvular en su camino a través de la dehiscencia.

La medición precisa de las dimensiones de los LPV mediante la técnica planimétrica mencionada requiere el post-procesamiento de las imágenes en estaciones de trabajo dedicadas. Si bien es cierto que los ecocardiógrafos de última generación permiten la medición de tamaños sobre las imágenes 3D adquiridas directamente en el aparato, la precisión será menor que con el post-procesado de las imágenes. A continuación, pasamos a describir el protocolo de post-procesado que utiliza nuestro grupo para medir las dimensiones de los LPV mediante planimetría sin utilizar imágenes 3D-color.

Inicialmente grabamos, durante al menos tres ciclos cardiacos, un subvolumen cardiaco que incluye la válvula de interés y la región perivalvular. Subvómenes adicionales con menor anchura del sector, centrados en la posición del LPV, son habitualmente adquiridos. En el caso de la válvula aórtica, la proyección habitualmente utilizada para la adquisición de las imágenes es el eje largo de la válvula aórtica desde el esófago, a unos 120°; la rotación horaria de la imagen 90° sobre su eje vertical

proporciona una visión “quirúrgica” de la válvula aórtica desde la raíz de la aorta (48) (*figura 10*). En el caso de la válvula mitral, las proyecciones utilizadas son la proyección de dos cámaras a 90° desde el esófago, y la proyección en eje largo 120° desde esófago centrada en la válvula mitral. Esta última proyección también incluirá en el subvolumen adquirido la válvula aórtica, útil para determinar la localización del “leak” con el esquema horario. Con dicho propósito, el subvolumen adquirido también incluye las paredes de la AI. La rotación antihoraria de las imágenes adquiridas 90° sobre su eje horizontal permite una visión de la válvula mitral desde la aurícula. Para conseguir la visión “quirúrgica” con la válvula aórtica situada a las 12 en punto del esquema horario, la imagen debe rotarse sobre su mismo plano en sentido antihorario (48) (*figura 11*).



Figura 10. Adquisición de imágenes en la evaluación de LPV aórticos. A: el eje largo de la válvula aórtica a 120° es la proyección más utilizada (vista en ETE-2D). B: adquisición del subvolumen en ETE-3D. C: rotación horaria de la imagen en el eje vertical para ofrecer la visión quirúrgica de la válvula; se muestra el esquema horario de localización de LPV. SCD: seno coronariano derecho; SCI: seno coronariano izquierdo; SNC: seno no coronariano. *Adaptado de Lang et al (48).*

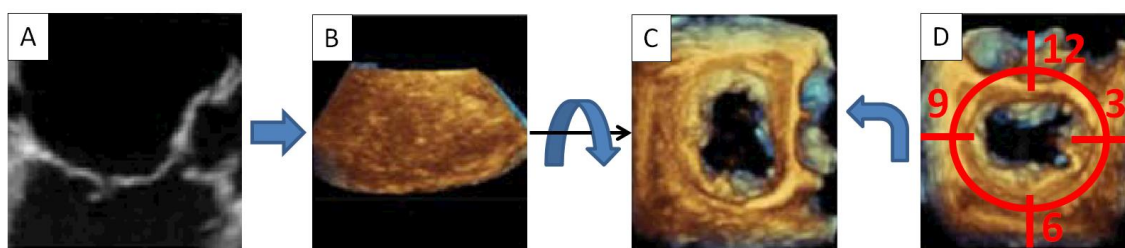


Figura 11. Adquisición de imágenes en la evaluación de LPV mitrales. A: vista centrada en la válvula mitral en el plano de eje largo a 120° (ETE-2D). B: adquisición del subvolumen en ETE-3D. C: rotación antihoraria de la imagen en el eje horizontal para visualizar la válvula mitral desde la aurícula izquierda. D: rotación antihoraria de la imagen sobre su plano para mostrar la visión “quirúrgica” de la válvula; se muestra el esquema horario de localización de LPV. *Adaptado de Lang et al (48).*

Tras la adquisición de los subvolúmenes mencionados, se realiza un post-procesado de las imágenes en una estación de trabajo. Se selecciona un fotograma diastólico en el caso de los LPV aórticos, o un fotograma sistólico en el caso de los LPV mitrales, seleccionando el ciclo cardiaco de entre los adquiridos que mejor muestra el defecto. Si lo permite la resolución de las imágenes, se seleccionan fotogramas de la parte media de la fase del ciclo cardiaco estudiada (medio-diastólico en LPV aórticos, y medio-sistólico en LPV mitrales). Posteriormente, a partir de las imágenes 3D, se selecciona el plano 2D que mejor incluye el orificio anatómico del LPV, gracias al empleo de una herramienta de reconstrucción multiplanar. La medición de las dimensiones del “leak” se realiza sobre el mencionado plano 2D (*figura 12*).

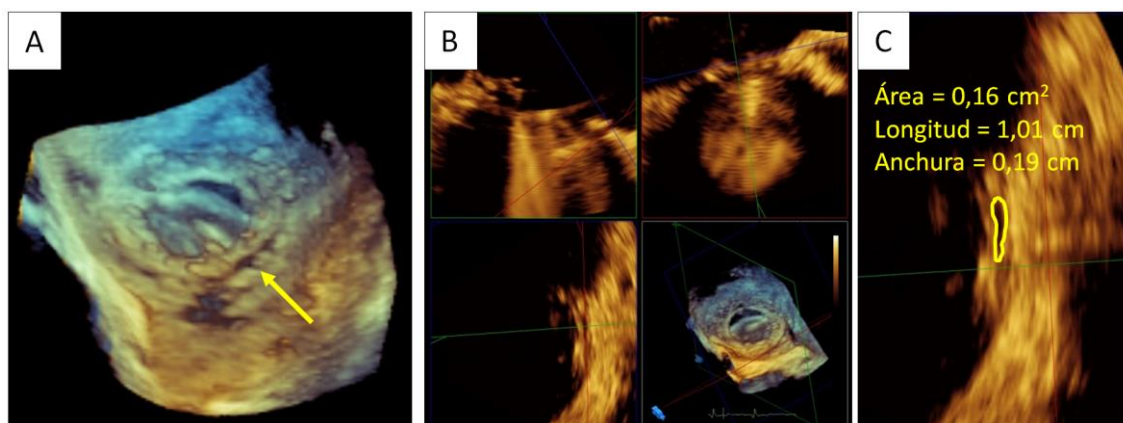


Figura 12. Medición de las dimensiones de un LPV mitral utilizando planimetría sobre imágenes de ETE-3D sin empleo de Doppler color. A: se selecciona un fotograma medio-sistólico; se señala la posición del LPV que se va a medir (flecha). B: se selecciona el plano 2D que incluye el orificio anatómico del LPV, utilizando para ello la herramienta de reconstrucción multiplanar (MPR o *multiplanar reconstruction tool*) de la estación de trabajo QLAB[®] (Philips Medical Systems, Amsterdam, Países Bajos). C: finalmente, se mide mediante planimetría sobre dicho plano 2D la longitud, anchura y área del LPV.

En cuanto a la morfología de los LPV, ésta puede ser evaluada directamente mediante el análisis de las imágenes adquiridas para la medición de las dimensiones del defecto. Desde nuestra experiencia, y dado que los LPV se extienden a lo largo de la circunferencia del anillo protésico, si su tamaño es pequeño suelen ser redondeados, pero a medida que su tamaño es mayor suelen adquirir morfología semilunar (*figura 13*). Esto es especialmente marcado en los LPV mitrales. Se ha sugerido que la morfología semilunar en lugar de redondeada de los LPV mitrales podría dificultar su tratamiento percutáneo (45).

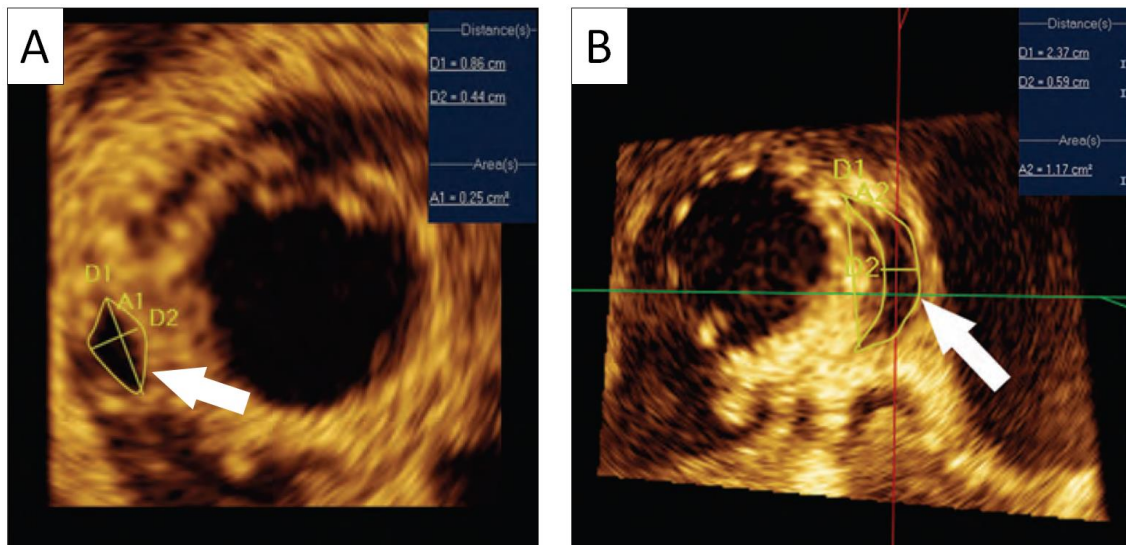


Figura 13. Morfología de LPV mitrales. A: LPV pequeño ($0,25 \text{ cm}^2$ de área y $0,86 \text{ cm}$ de longitud), de forma redondeada (flecha). B: LPV de mayor tamaño ($1,17 \text{ cm}^2$ de área y $2,37 \text{ cm}$ de longitud), de forma semilunar (flecha). Adaptado de Kliger et al (1).

CUANTIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA REGURGITACIÓN PERIVALVULAR

La severidad de la RPV motivada por la presencia de “leaks” perivalvulares se cuantifica en base a los criterios de severidad de la insuficiencia valvular protésica (34), que a su vez parten de modificaciones de los criterios de severidad de la insuficiencia valvular sobre válvula nativa (57-59).

La severidad de la RPV aórtica puede cuantificarse inicialmente de manera adecuada en la mayoría de los casos mediante ETT (34), dado que los artefactos de la prótesis no interfieren con la visualización del jet de regurgitación. Sin embargo, el ETE permite establecer de manera más clara que la regurgitación es perivalvular en lugar de valvular, así como identificar el mecanismo causante de la misma (60, 61). No obstante, en presencia de una prótesis mitral concomitante, el artefacto de dicha prótesis puede

impedir la correcta visualización del tracto de salida del VI mediante ETE (62); las proyecciones transgástricas pueden ayudar en dichos casos.

La *tabla 2* recoge los criterios recomendados para evaluar la severidad de la RPV aórtica. Ya sea mediante ETT o mediante ETE, inicialmente se recomienda una evaluación cualitativa o semicuantitativa que combine varios parámetros de severidad. En caso de cuantificar la severidad de la RPV como leve, no es necesario calcular parámetros cuantitativos, pero si la RPV es más que leve, se recomienda la determinación de dichos parámetros cuantitativos (34), incluyendo el volumen regurgitante y la fracción regurgitante. El volumen regurgitante puede medirse como la diferencia entre el volumen-latido a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo y el flujo transmitral o transpulmonar. Si el volumen latido en el tracto de salida del ventrículo izquierdo se calcula utilizando la integral tiempo-velocidad mediante Doppler pulsado, el volumen de muestra no debe situarse demasiado cerca de la válvula, dado que ello podría sobrestimar la medición (34).

La determinación de la vena contracta como parámetro de severidad de la regurgitación puede ser compleja utilizando ETT o ETE-2D, dado que muchos jets son excéntricos; mediante ETE-3D dicha determinación podría ser más factible, pero sólo se ha evaluado en valvulopatías nativas (63), donde tiene buena correlación con la cuantificación de la severidad de la regurgitación mediante aortografía. En dicho sentido, Fang y colaboradores realizaron un estudio en el que consiguieron realizar planimetría de la vena contracta en insuficiencia aórtica sobre válvula nativa mediante ETE-3D (64); sin embargo, utilizaron como técnica de adquisición de imágenes en 3D la reconstrucción a partir de subvolúmenes adquiridos a lo largo de varios latidos, en lugar de la adquisición de un subvolumen en tiempo real (técnica que sería más deseable

para evaluar la posibilidad de una aplicación real en la práctica clínica (48)). Se ha propuesto que la extensión circunferencial de la vena contracta alrededor del anillo protésico también podría ser un indicador de la severidad de la RPV (<10% de la circunferencia: leve; 10-20%: moderada; >20%: severa) (34).

Tabla 2. Parámetros empleados en la evaluación de la severidad de la RPV aórtica.

Adaptado de Zoghbi et al (34).

PARÁMETROS CUALITATIVOS O SEMICUANTITATIVOS			
	LEVE	MODERADA	SEVERA
Estructura y movimiento valvular	Normal	Anormal	Anormal
Tamaño del ventrículo izquierdo	Normal	Dilatación leve	Dilatado
Tamaño del jet en Doppler color: % respecto al diámetro del TSVI	≤25%	25% – 64%	≥65%
Densidad del jet, evaluado con Doppler continuo	Incompleto / poco denso	Denso	Denso
Tiempo de hemipresión del jet en Doppler continuo	Lento (>500 ms)	200-500 ms	Rápido (<200 ms)
Flujo en TSVI respecto al flujo pulmonar, evaluado con Doppler pulsado	Ligeramente aumentado	Moderadamente aumentado	Muy aumentado
Inversión del flujo diastólico en aorta descendente, evaluado con Doppler pulsado	Ausente o protodiastólico	Intermedio	Holodiastólico
PARÁMETROS CUANTITATIVOS			
	LEVE	MODERADA	SEVERA
Volumen regurgitante	<30 ml/latido	30-59 ml/latido	≥60 ml/latido
Fración regurgitante	<30%	30-50%	>50%

TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo.

En cuanto a la evaluación de la RPV mitral, el ETT muchas veces no permite visualizar adecuadamente el jet regurgitante (por el artefacto protésico, que puede aparecer sobreimpuesto). El ETE, por el contrario, tiene una elevada sensibilidad y especificidad para detectar la regurgitación y determinar su mecanismo (65-67). La cuantificación de la severidad de la RPV mitral es compleja y requiere la integración de múltiples parámetros cualitativos y cuantitativos (34); además, en cada paciente individual puede ser imposible medir alguno de ellos. Para realizar la cuantificación de la mejor manera posible, se recomienda la integración de datos evaluados con ETT (muchas veces indirectos), con datos provenientes del ETE.

La *tabla 3* recoge los criterios recomendados para evaluar la severidad de la RPV mitral. El parámetro individual que mejor se correlaciona con la cuantificación angiográfica de la severidad de la regurgitación mitral en válvulas protésicas es la vena contracta, especialmente en RPV (68). En este escenario, la determinación del área del ORE mediante el método del área de la superficie de isovelocidad proximal (PISA) no ha sido validada (1), pero se ha descrito un área del ORE $\geq 0,5 \text{ cm}^2$ como indicativa de insuficiencia severa (68). Se utiliza un valor mayor de los $0,4 \text{ cm}^2$ utilizados en la insuficiencia mitral orgánica sobre válvula nativa porque la dirección excéntrica de la mayoría de los jets sobreestima las medidas del PISA (34). El tiempo de hemipresión suele ser normal a menos que haya estenosis valvular de manera simultánea (69). La cuantificación del volumen regurgitante se realiza midiendo el volumen-latido total del VI a partir de los volúmenes telediastólico y telesistólico del mismo, y restando a dicha medida el volumen-latido efectivo a través del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Sin embargo, este método no está validado (34). La utilización de ETE-3D permitiría una cuantificación de volúmenes más precisa y facilitaría este enfoque (70).

Tabla 3. Parámetros empleados en la evaluación de la severidad de la RPV mitral.

Adaptado de Zoghbi et al (34).

PARÁMETROS CUALITATIVOS O SEMICUANTITATIVOS			
	LEVE	MODERADA	SEVERA
Estructura y movimiento valvular	Normal	Anormal	Anormal
Tamaño del ventrículo izquierdo	Normal	Normal o dilatado	Dilatado
Tamaño del jet (Doppler color)	Pequeño y central	Variable	Grande y central, o excéntrico con efecto Coanda que llega al techo de la AI
Área del jet en Doppler color	<4 cm ²	Variable	>8 cm ²
Área del jet en Doppler color: % respecto al área de la AI	<20%	Variable	>40%
Densidad del jet, evaluado con Doppler continuo	Incompleto / poco denso	Denso	Denso
Forma del jet, evaluado con Doppler continuo	Parabólico	Habitualmente parabólico	Triangular con pico precoz
Patrón de flujo en venas pulmonares, evaluado con Doppler pulsado	Dominancia sistólica	Disminución de la onda sistólica	Inversión del flujo sistólico
PARÁMETROS CUANTITATIVOS			
	LEVE	MODERADA	SEVERA
Anchura de la vena contracta	<0,3 cm	0,3-0,59 cm	≥0,6 cm
Área del ORE (no validado)	<0,2 cm ²	0,2-0,49 cm ²	≥0,5 cm ²
Volumen regurgitante	<30 ml/latido	30-59 ml/latido	≥60 ml/latido
Fracción regurgitante	<30%	30-50%	>50%

AI = aurícula izquierda; ORE = orificio regurgitante efectivo.

En el caso de la presencia de múltiples LPV, la cuantificación de la severidad global de la RPV que generan entre todos ellos es compleja. El ETE-3D puede permitir la suma de las venas contractas o de los radios del PISA de cada “leak”, pero dichas técnicas no están validadas (34). Otro método para cuantificar la severidad global de la RPV sería estimar el volumen regurgitante a partir de la comparación del flujo a través de la válvula con LPV (aórtica o mitral) y el flujo a través de la válvula sin LPV (mitral o aórtica). La resonancia magnética permitiría esta cuantificación de volúmenes regurgitantes de manera fiable (71-73), pero la evidencia científica en el campo de los LPV es limitada (74). Además, la presencia de prótesis mecánicas, que muchos de los pacientes con LPV portan, genera artefactos en la resonancia magnética y dificulta la técnica.

LIMITACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL EN LA EVALUACIÓN DE “LEAKS” PERIVALVULARES

La evaluación de la RPV es mucho más compleja que la regurgitación sobre válvula nativa. El ETE-3D aporta un gran valor respecto al ETE-2D o el ETT para mejorar nuestra capacidad diagnóstica, pero no está exento de limitaciones. Además de las limitaciones ya mencionadas por la presencia de artefactos protésicos (especialmente en pacientes con LPV aórticos), la utilización de imágenes en tiempo real (para evitar artefactos debidos a la reconstrucción a partir de múltiples volúmenes) supone la necesidad de utilizar sectores de baja anchura para tener la suficiente resolución espacial y temporal (34). Además, las estructuras más finas pueden no apreciarse con la suficiente calidad. La mejora en el futuro de la resolución espacial y temporal de los

equipos de ETE-3D ayudará a eliminar estas limitaciones y permitirá una mejor definición de la anatomía intracardiaca.

4.2. Ecocardiograma intracardiaco en la evaluación de “leaks” perivalvulares

La ecocardiografía intracardiaca es una técnica actualmente en expansión. Se utiliza principalmente para guiar cateterismos intervencionistas (sobre todo de cierre de defectos del septo interauricular) y estudios electrofisiológicos (con especial utilidad para en los procedimientos de ablación de fibrilación auricular, dado que permite guiar la punción transeptal, así como monitorizar la posición del esófago durante la aplicación de radiofrecuencia o de crioablación) (75, 76). Sus principales ventajas sobre la ecocardiografía transesofágica, en el campo de servir como guía de procedimientos intervencionistas, es que elimina la necesidad de anestesia general, disminuye la duración de los procedimientos y permite disminuir la dosis de radiación del paciente dado que puede sustituir la utilización de fluoroscopia (al menos parcialmente) (77). Sus principales limitaciones son el coste del catéter y la necesidad de entrenamiento específico de los operadores.

En los últimos años, además de la utilización de la ecocardiografía intracardiaca en el campo de la Cardiología Intervencionista, se han descrito casos en los que esta técnica ha servido para evaluar válvulas protésicas que no podían ser adecuadamente evaluadas mediante ETE debido a mala calidad de la imagen (78). La cercanía del catéter de ecocardiografía intracardiaca a las válvulas aurículo-ventriculares, al posicionarse dentro de la aurícula derecha, puede mejorar su definición y permitir una más precisa evaluación de patología a dicho nivel. Asimismo, se han descrito casos en

los que la ecocardiografía intracardiaca ha permitido evaluar adecuadamente LPV mitrales que no habían podido ser correctamente visualizados mediante ETE (79).

Podríamos por lo tanto concluir que la ecocardiografía intracardiaca puede ser una alternativa para la evaluación de los LPV mitrales, cuando la ecocardiografía transesofágica no es suficiente, o bien en aquéllos pacientes con contraindicaciones para la ecocardiografía transesofágica.

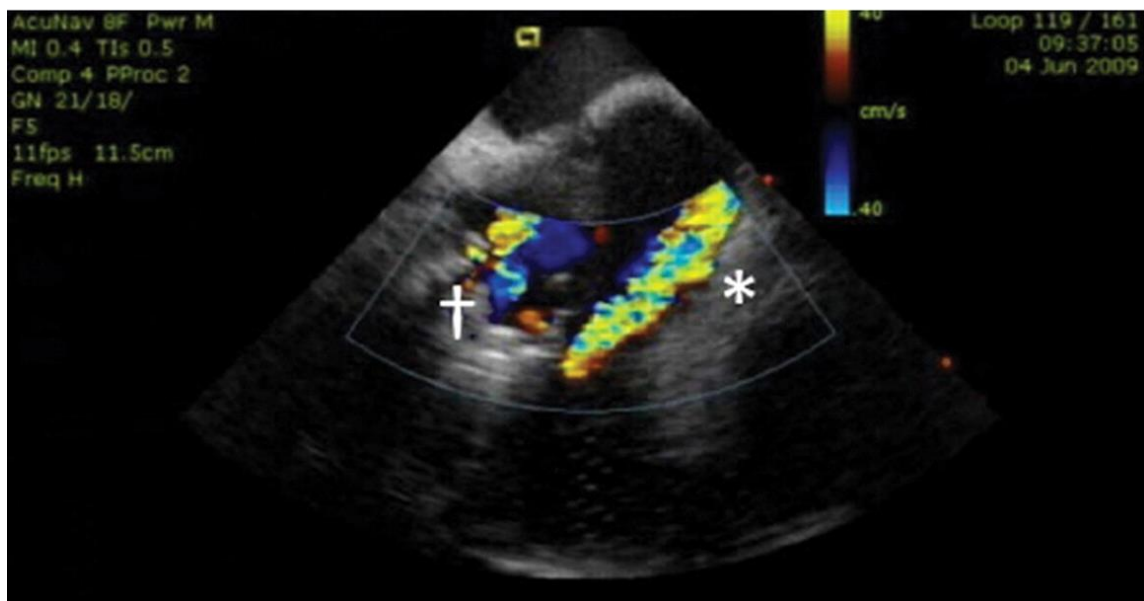


Figura 14. “Leak” perivalvular mitral, localizado en la región lateral del anillo mitral, con regurgitación perivalvular severa (asterisco). También se visualiza la prótesis valvular mecánica del paciente (†). *Tomado de Deftereos et al (79).*

4.3. Tomografía computarizada en la evaluación de “leaks” perivalvulares

La TC cardiaca con sincronización electrocardiográfica y reconstrucción tridimensional de las imágenes está comenzando a utilizarse para la evaluación de LPV (1). La adquisición de las imágenes se realiza con protocolos retrospectivos e inyección

de contraste, de manera similar a las TC realizadas para la evaluación de las arterias coronarias. El post-procesado de las imágenes requiere estaciones de trabajo dedicadas. Se utilizan técnicas de reconstrucción volumétrica, inicialmente diseñadas para la evaluación de cardiopatías congénitas (80), que permiten visualizar los LPV con gran detalle, lo que es útil además para planificar los procedimientos de cierre percutáneo.

Sin embargo, la TC requiere la utilización de radiación, a diferencia de la ecocardiografía, teniendo además en cuenta que habitualmente se necesitan altas dosis de radiación para conseguir una mayor penetración en los tejidos y mejorar así la calidad de la imagen (1). Por otra parte, la medición del tamaño de los LPV puede verse limitada por artefactos producidos por la válvula protésica adyacente o por calcificación del tejido. Así, los beneficios de esta técnica para obtener imágenes de alta calidad deben sopesarse con los riesgos asociados a la radiación, especialmente en los pacientes más jóvenes. De este modo, las referencias en la literatura a esta técnica se centran fundamentalmente en la utilización de las imágenes obtenidas para guiar procedimientos de cierre percutáneo de LPV, más que para realizar estudios únicamente diagnósticos (81, 82).

5. Tratamiento de los “leaks” perivalvulares

El tratamiento médico de los pacientes con LPV es el de los síntomas acompañantes (insuficiencia cardíaca y/o hemólisis) y es en gran parte paliativo. Así, el tratamiento de elección de los LPV sintomáticos se realiza independientemente de la severidad de la RPV que generan y consiste en el cierre, ya sea quirúrgico o percutáneo, del defecto (37).

5.1. Tratamiento quirúrgico de los “leaks” perivalvulares

La re-operación era hasta hace apenas dos décadas el único tratamiento disponible para pacientes con LPV clínicamente significativos (37), y sigue siendo el “gold standard” en el tratamiento. En una serie española de 1535 pacientes operados de sustitución valvular mitral, el 9% de los 369 pacientes que requirieron re-operación tenían LPV como indicación de la reintervención (83).

Uno de los abordajes para la corrección del defecto es simplemente el cierre del mismo, sin sustituir la prótesis valvular afectada. El cierre del defecto se puede realizar mediante sutura directa, colocación de un parche, o interposición de tejido autólogo (84-86), pero en cualquier caso existe una tasa de fracaso del cierre de entre el 12% y el 35%. Así, algunos autores proponen la sustitución de la prótesis valvular afectada (87, 88). En la serie quirúrgica de Akins y colaboradores (89), se realizó cierre directo del LPV en un 48% de los pacientes, y sustitución valvular por prótesis en el restante 52%. En el caso de LPV aórticos, fue más frecuente la sustitución valvular (73% frente a 27% de cierre directo), mientras que en el caso de los LPV mitrales fue más frecuente el cierre directo (58% frente a 42% de sustitución valvular).

No obstante, la re-operación de un paciente con prótesis valvular supone una mortalidad elevada, que puede alcanzar el 3,8%-14,5% de mortalidad intrahospitalaria (87-93), y la recurrencia de los LPV es frecuente (20%-37%). Por ello, algunos centros plantean actualmente como primera opción terapéutica el cierre percutáneo de los LPV, especialmente en casos de alto riesgo quirúrgico (1, 2).

5.2. Tratamiento percutáneo de los “leaks” perivalvulares

El tratamiento percutáneo de los “leaks” perivalvulares consiste en la oclusión del defecto mediante uno o varios dispositivos. La primera serie de casos publicados de cierre percutáneo de LPV se realizó en 1992 utilizando dispositivos tipo paraguas de Rashkind (38). En los años posteriores, se utilizaron, además de estos dispositivos, coils y dispositivos de cierre vascular (94-96). Actualmente, los dispositivos más utilizados son los ocluidores septales y vasculares de la familia Amplatzer® (St Jude Medical, Saint Paul, Estados Unidos de América) (*figura 15*) (1).

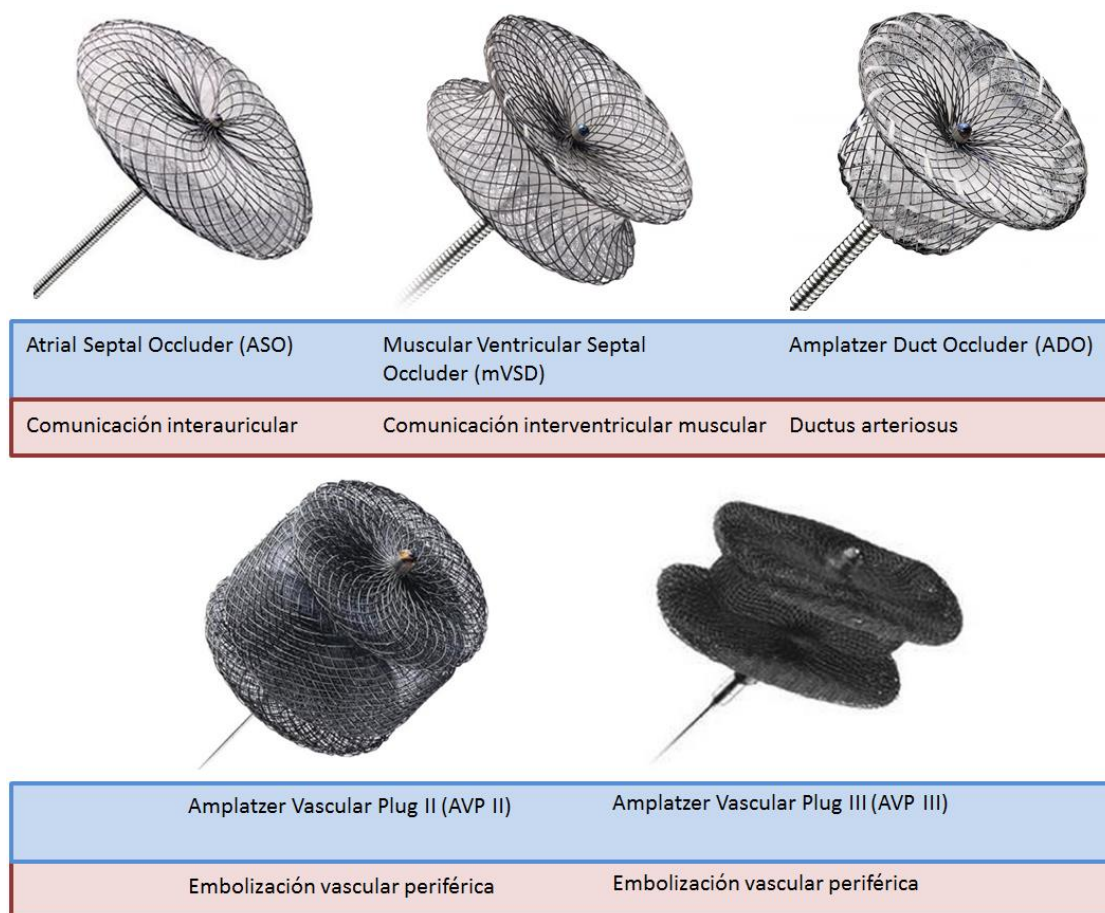


Figura 15. Dispositivos de la familia Amplatzer® utilizados en procedimientos de cierre percutáneo de LPV. Sombreado en azul se muestra el nombre del dispositivo, y sombreada en rojo la indicación para la que fue diseñado.

Una de las limitaciones del procedimiento de cierre percutáneo de LPV es la ausencia de dispositivos específicamente diseñados para dicho procedimiento. Entre los dispositivos utilizados para este fin, el más empleado en las series europeas recientes es el dispositivo de oclusión vascular Amplatzer® Vascular Plug III (2, 97-99). Gracias a su forma ovalada y la variedad de diámetros disponibles, permite adaptarse mejor a la morfología, muchas veces semilunar, de los LPV. En Estados Unidos, el dispositivo Amplatzer® Vascular Plug III no tiene aprobación por la “Food and Drug Administration” (FDA), por lo que el dispositivo de cierre de LPV más utilizado es el Amplatzer® Vascular Plug II (100).

Si se utilizan dispositivos cuya forma es circular, como el Amplatzer® Vascular Plug II, existe un teórico mayor riesgo de interferencia con el correcto funcionamiento protésico que con el uso de dispositivos ovalados. Cuando los LPV son de gran tamaño, y si dichos dispositivos circulares son utilizados, existe una tendencia hacia implantar varios dispositivos más pequeños en lugar de uno de mayor tamaño, con el fin de disminuir el riesgo de disfunción protésica (1). El implante de varios dispositivos puede ser secuencial (uno tras otro) o simultáneo, en cuyo caso es necesario posicionar varios sistemas de liberación a través del defecto, lo que complica técnicamente el procedimiento.

El cierre percutáneo de LPV está contraindicado en presencia de endocarditis activa, trombos intracardiacos e inestabilidad de la prótesis valvular que presenta el “leak” (2).

El cierre percutáneo de LPV puede realizarse mediante distintos abordajes: transapical, retroaórtico o transeptal, estos dos últimos realizados por vía transfemoral. La elección del abordaje depende en gran medida de la experiencia y preferencia del operador (1). La vía transapical suele precisar anestesia general, mientras que el abordaje transfemoral puede realizarse bajo anestesia general o sedación profunda.

La vía transapical se utiliza especialmente para el cierre de LPV mitrales; es útil para pacientes con enfermedad arterial periférica que dificulte el abordaje transfemoral, para pacientes en los que el abordaje transfemoral ha fallado, y para pacientes con LPV mitrales y prótesis mecánicas aórticas en los que se prevea compromiso hemodinámico si se utiliza un abordaje retroaórtico (por interferencia con la mecánica de la prótesis aórtica) (2). Antes de realizar este abordaje, es importante realizar una TC cardiaca para estudiar la anatomía del paciente y planificar el procedimiento (81). El acceso transapical al VI suele precisar una minitoracotomía para exponer el ápex antes de realizar la punción del mismo, si bien existen centros que realizan punción percutánea directa del ápex (101). En este caso, suelen utilizarse para la punción agujas finas de 21 gauge (0,8 mm) para minimizar el trauma ventricular y el riesgo de sangrado. La fusión de las imágenes obtenidas con la TC cardiaca previa al procedimiento y la fluoroscopia utilizada durante el mismo es posible con algunos equipos modernos y puede ser muy útil para guiar la punción y el resto del procedimiento, dado que permite superponer sobre las imágenes fluoroscópicas la posición del punto de la piel donde se planificó la punción, el punto de entrada al VI (lo que permite guiar la dirección de la aguja), y la localización del LPV (*figura 16*) (102).

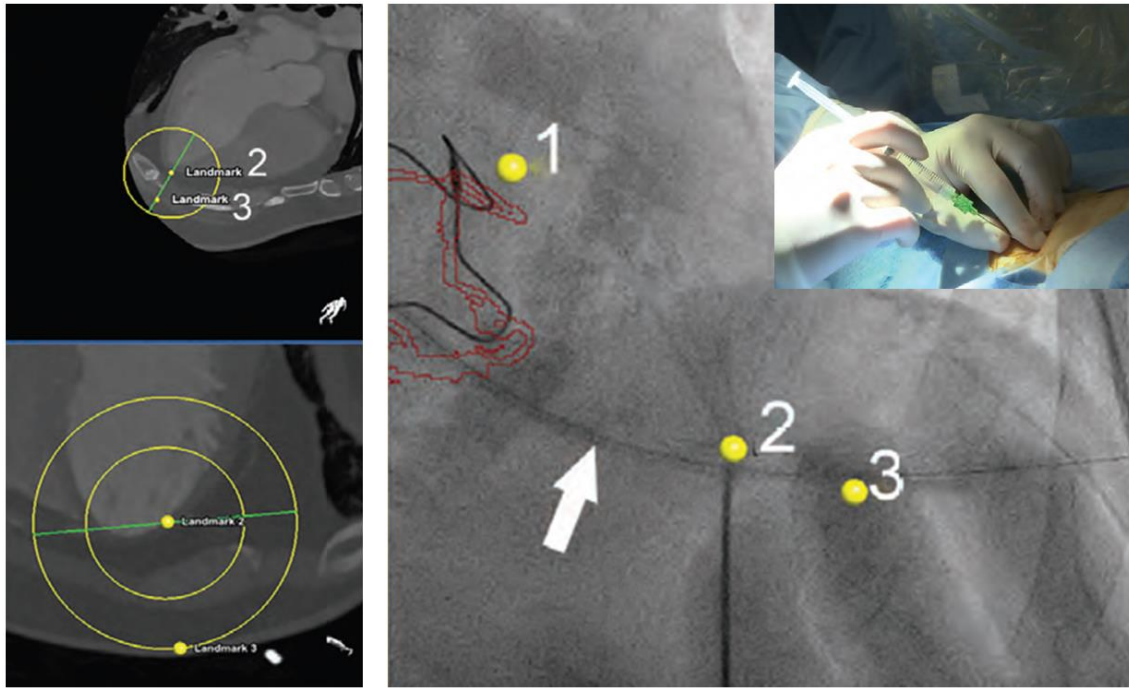


Figura 16. Fusión de imágenes de TC cardíaca y de fluoroscopia para guiar la punción transeptal en un procedimiento de cierre de LPV. Las referencias anatómicas de la TC que se han incorporado a la imagen fluoroscópica son la localización cutánea decidida para la punción (3), la posición decidida para la entrada al ápex del VI (2) y la posición del LPV (1). La flecha señala el paso de la guía. *Adaptado de Kliger et al (1).*

Una vez se ha conseguido acceso a la cavidad ventricular mediante el acceso transapical, se introduce una vaina de entre 5 French y 12 French, en función del dispositivo a utilizar, se cruza el defecto perivalvular con una guía de alto soporte, y finalmente se avanza y posiciona la vaina y el dispositivo a través de dicha guía. En los LPV mitrales, es posible que la guía no proporcione suficiente soporte para el avance de la vaina; en dichos casos, se puede realizar un asa arteriovenosa capturando la guía en la AI a través de una punción transeptal realizada por vía transfemoral (2). Una vez liberado el o los dispositivos de cierre, se retira la vaina, procediendo entonces al cierre

del ápex del VI mediante sutura quirúrgica, un dispositivo ocluser (Amplatzer® Ductal Occluder, Amplatzer® Muscular Ventricular Septal Occluder, o Amplatzer® Vascular Plug II) o mediante dispositivos de cierre de colágeno, en función del mayor o menor tamaño de la vaina utilizada.

La vía transfemoral con abordaje retroaórtico es la más utilizada para el cierre de LPV aórticos (1, 2). Para cruzar el LPV desde la aorta, se suele utilizar una guía hidrofílica a través de un catéter diagnóstico de coronariografía o un catéter deflectable que facilita y guía el paso. Posteriormente, se intercambia la guía por otra de alto soporte, y a través de ella se avanza la vaina y el sistema liberador del dispositivo de cierre (*figura 17*). Se debe tener precaución al avanzar la guía de alto soporte por el VI para evitar puncionarlo. Por otra parte, al liberar el dispositivo se debe tener precaución, además de con no interferir en la mecánica de la prótesis aórtica, con no aprisionar el aparato subvalvular mitral. En casos de “leaks” tortuosos o muy calcificados, puede ser necesario un abordaje transapical, o bien un abordaje transeptal mediante la creación de un asa arteriovenosa para aumentar el soporte proporcionado por la guía. Para dicho abordaje transeptal, se pasa una guía de alto soporte al ventrículo izquierdo a través de una punción transeptal, y se captura con un lazo avanzado por vía retroaórtica a través del “leak”, con lo que puede traccionarse de la guía hasta exteriorizarla por vía arterial femoral. En otras ocasiones, puede conseguirse avanzar la guía desde el ventrículo izquierdo hasta la aorta a través del “leak”, de modo que se pueda capturar con el lazo en la aorta y evitemos tener que atravesar la dehiscencia con el mismo. Se debe tener cuidado con la tracción ejercida en el asa arteriovenosa para evitar atrapar el velo anterior mitral.

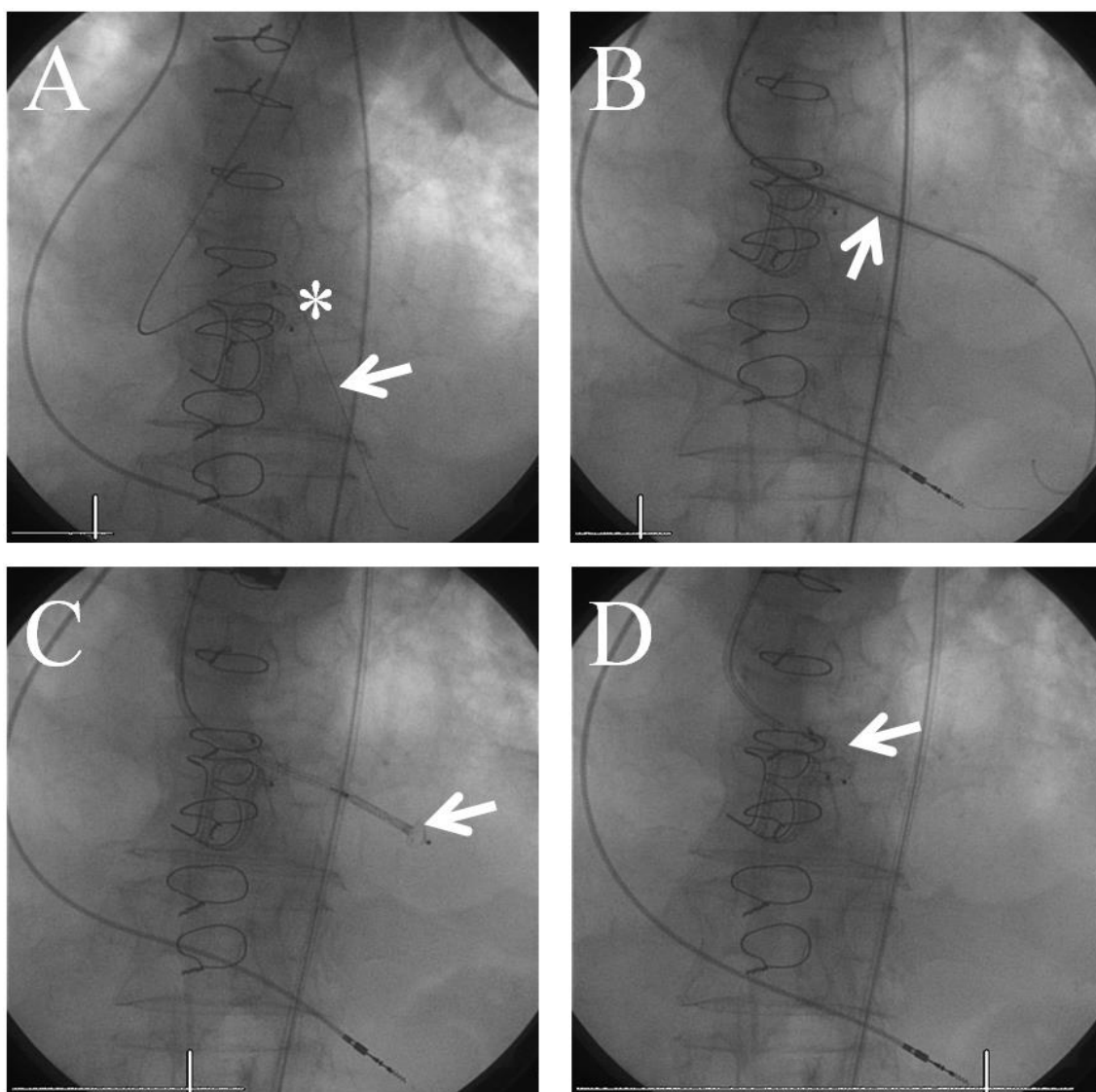


Figura 17. Procedimiento de cierre de LPV aórtico (persistencia de RPV significativa tras implante de dispositivo de cierre en procedimiento previo –asterisco–) mediante abordaje retroaórtico. A: Paso de guía (flecha) a través del “leak”. B: Paso de vaina liberadora del dispositivo (flecha) sobre la guía. C: Despliegue del disco distal del dispositivo de cierre (flecha), que se posicionará traccionando la vaina con el disco desplegado. D: Despliegue del disco proximal del dispositivo de cierre, quedando éste en su posición final (flecha).

El cierre percutáneo de LPV mitrales es técnicamente más difícil que el cierre percutáneo de LPV aórticos (1, 2, 37, 49). Para el cierre de LPV mitrales mediante abordaje transfemoral, se pueden emplear tanto la vía transeptal como la vía retroaórtica. Al igual que para el cierre de LPV aórticos, inicialmente se suele cruzar el defecto mediante una guía hidrofílica, que se intercambia posteriormente por una guía de alto soporte sobre la cual se avanza la vaina y el sistema liberador del dispositivo de cierre. Si se realiza el abordaje transeptal, se debe seleccionar cuidadosamente la posición de la punción transeptal, dado que los LPV posteriores y septales requerirán una punción más posterior en el septo interauricular que los LPV anteriores o laterales (1). Además, en dichas posiciones posteriores y septales se necesitará una gran flexión de la vaina, lo cual puede dificultar el procedimiento. Si se realiza el abordaje retroaórtico, la posición de los LPV más compleja técnicamente es la anteroseptal (entre las 10 y la 1 en punto del reloj), dado que el ángulo entre la entrada de la vaina a través de la aorta y el LPV será muy agudo y requerirá un alto grado de flexión. Por otra parte, el abordaje retroaórtico puede suponer problemas de soporte para avanzar la vaina a través del defecto desde el VI. Por ello, habitualmente se necesita la creación de un asa arteriovenosa mediante una punción transeptal y la captura de la guía con un lazo en la AI, una vez se cruza el defecto retrógradamente (*figura 18*). La creación de un asa arteriovenosa también puede ser necesaria utilizando el abordaje transeptal (2).

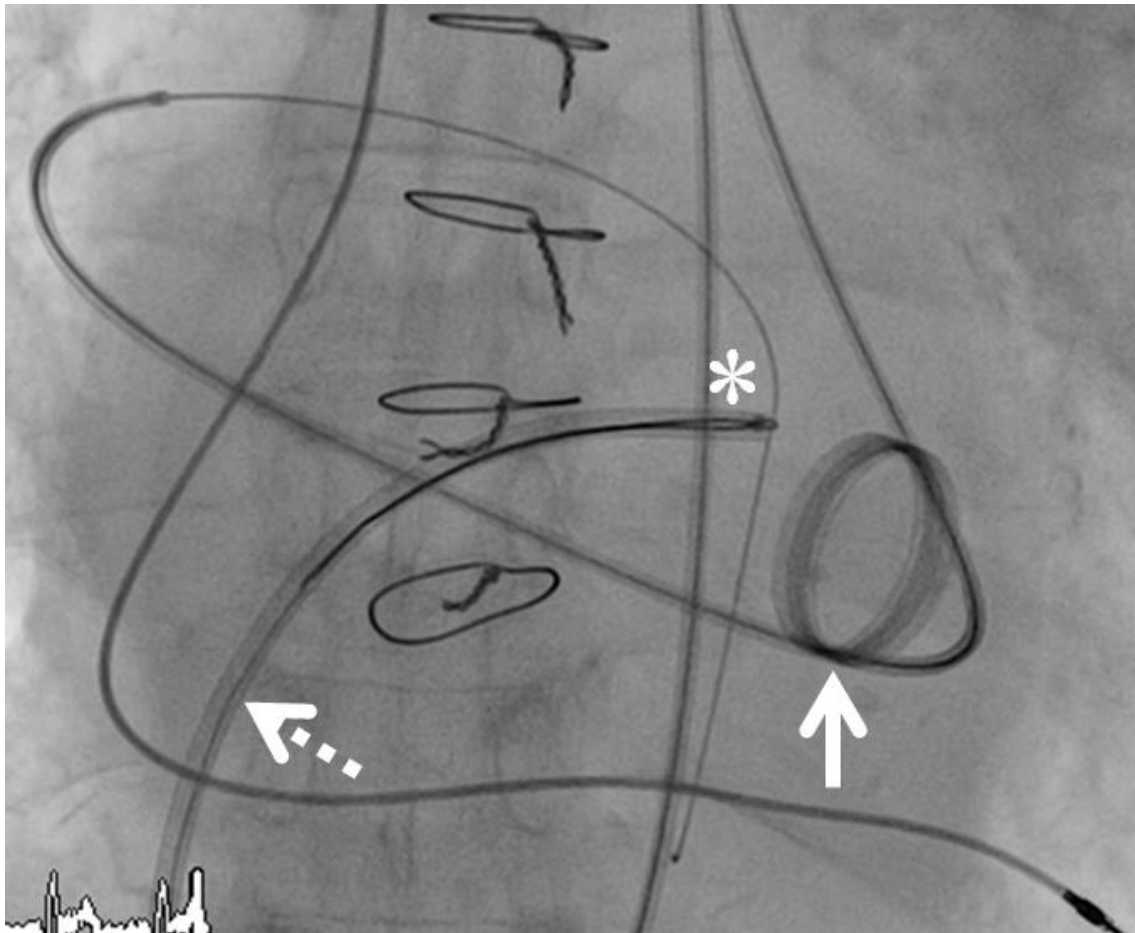


Figura 18. Procedimiento de cierre de LPV mitral mediante abordaje retroaórtico. Creación de un asa arteriovenosa mediante punción transeptal y captura de la guía con un lazo (asterisco) a través de una vaina (flecha de puntos) avanzada hasta la aurícula izquierda. La guía se introdujo por vía retroaórtica a través del “leak” desde el VI hasta la aurícula (flecha sólida).

PAPEL DE LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA TRIDIMENSIONAL PARA GUIAR EL PROCEDIMIENTO DE CIERRE PERCUTÁNEO DE “LEAKS” PERIVALVULARES.

El ETE está considerado como una parte fundamental del procedimiento de cierre percutáneo de LPV, siendo el ETE-3D preferido al ETE-2D (42). Su utilidad

radica en tres aspectos: facilitar técnicamente el procedimiento al operador al ofrecerle una guía en tiempo real; permitir una mejor selección del dispositivo concreto a utilizar y de sus dimensiones; y evaluar el resultado del procedimiento y la presencia de complicaciones (*tabla 4*).

En primer lugar, se pueden mostrar al operador imágenes 3D en tiempo real de la válvula de interés y del defecto, para facilitar el cruce del mismo con la guía, la vaina y el sistema liberador del dispositivo (*figura 19*). Esto puede ser especialmente útil en posición mitral (49, 50). En el caso de LPV aórticos, el ETE podría no ofrecer imágenes de alta calidad por los artefactos protésicos. En dicho caso, una sonda de ecocardiograma intracardiaco colocada en el tracto de salida del ventrículo derecho podría mejorar la definición de las imágenes para guiar el procedimiento de cierre (79).

Tabla 4. Papel del ecocardiograma transesofágico 3D durante el procedimiento de cierre percutáneo de LPV.

PAPEL DEL ETE-3D PARA GUIAR EL CIERRE PERCUTÁNEO DE LPV
Excluir la presencia de trombos intracavitarios o vegetaciones
Confirmar la localización y dimensiones de los “leaks”
Facilitar la punción transeptal (si se utiliza dicho abordaje)
Facilitar el paso de la guía, la vaina y el sistema liberador a través del defecto
Facilitar la selección del/los dispositivo/s de cierre y de sus dimensiones
Evaluar el correcto posicionamiento del/los dispositivo/s de cierre
Evaluar el éxito del procedimiento y la ausencia de complicaciones

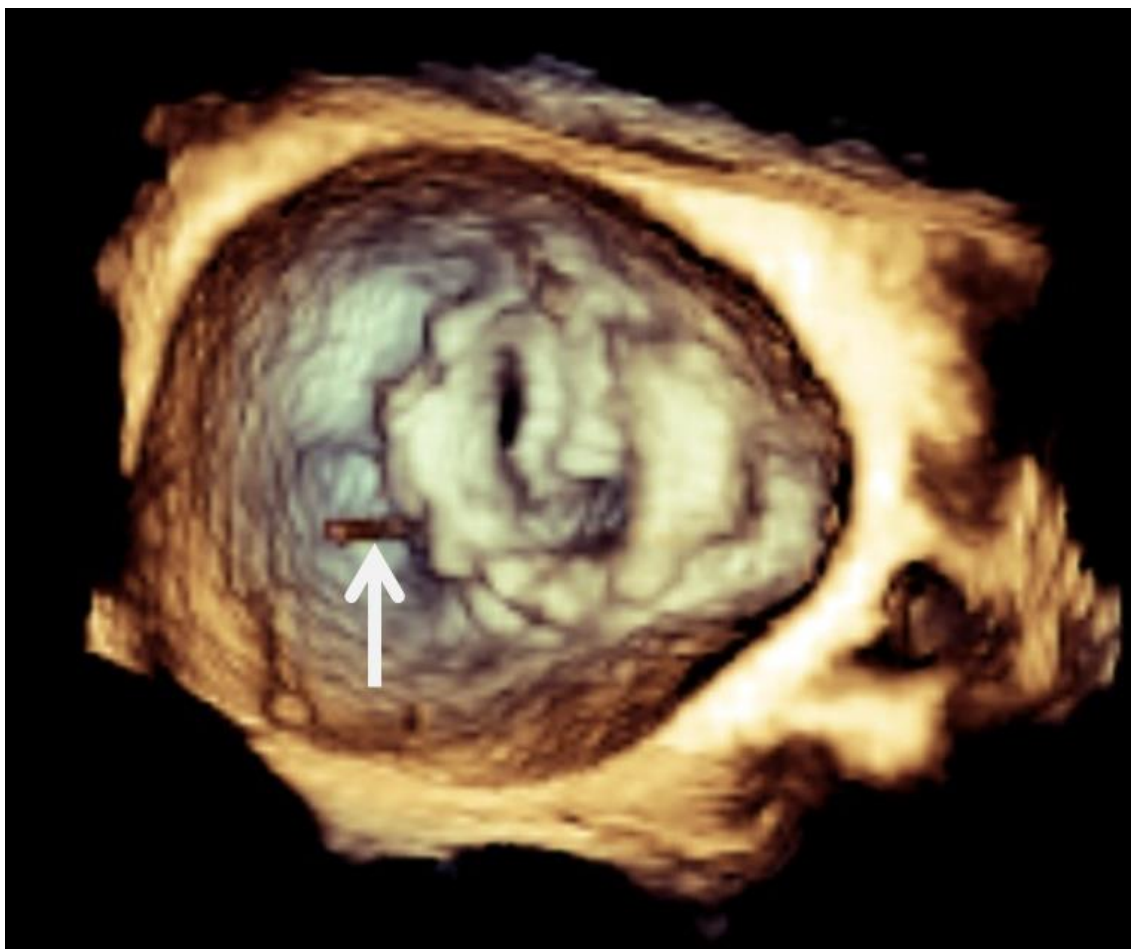


Figura 19. Utilización de ETE-3D para guiar el procedimiento de cierre de un LPV mitral. La visualización de imágenes 3D ha facilitado el paso de la guía a través del defecto (flecha).

Si se utiliza el abordaje transeptal, además, el ETE puede guiar la posición de la punción transeptal para evitar complicaciones y seleccionar la posición más favorable en el septo para facilitar el procedimiento. Por otra parte, se puede excluir la presencia de trombos intracavitarios antes de iniciar el procedimiento, lo que contraindicaría el mismo y obligaría a posponerlo. En el caso de LPV aórticos, es también importante determinar la localización del ostium de las arterias coronarias, dado que un origen bajo,

cercano al plano valvular, podría suponer un problema técnico importante y modificar la selección del dispositivo a utilizar (50, 103).

En segundo lugar, el ETE-3D permite seleccionar el dispositivo de cierre más adecuado y sus dimensiones. En el caso de defectos muy grandes, especialmente los que ocupan más del 25% de la circunferencia protésica, la colocación de un único dispositivo es raramente eficaz, por lo que se tendrán que utilizar varios dispositivos y tener especial precaución para evitar su embolización y el desplazamiento protésico (103, 104). Por el contrario, los defectos muy pequeños, en los que la indicación del cierre suele ser la presencia de anemia hemolítica, dispositivos como los coils pueden ser especialmente útiles. Para la selección de las dimensiones de los dispositivos, el enfoque habitual suele ser la medición de la longitud y anchura del orificio *anatómico* del defecto a partir de imágenes 3D adquiridas sin la utilización de Doppler color (105). Es también importante medir la distancia existente entre el orificio y la prótesis valvular, para evitar la utilización de dispositivos de cierre con un disco demasiado grande que implique un riesgo de interferencia con el movimiento protésico (49). En este sentido, el dispositivo Amplatzer® Septal Occluder es el que tiene un disco más grande en relación con su cintura, por lo que tendría un mayor riesgo teórico de interferencia protésica.

Por último, el ETE-3D permite guiar el posicionamiento del dispositivo, así como evaluar el resultado del procedimiento: el grado de regurgitación residual, la presencia de interferencia protésica, o la aparición de otras complicaciones como el taponamiento cardíaco (106, 107). Si el grado de regurgitación residual es importante, se puede considerar el implante de más dispositivos de cierre (42).

RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO DE CIERRE PERCUTÁNEO DE “LEAKS” PERIVALVULARES: TASA DE ÉXITO Y COMPLICACIONES.

Debido a la heterogeneidad de los dispositivos de cierre utilizados en las distintas series, y a las distintas definiciones de éxito del procedimiento utilizadas, es difícil realizar una comparación de los resultados ofrecidos por diferentes autores. La *tabla 5* recopila las tasas de éxito del procedimiento de las principales series publicadas de cierre percutáneo de LPV. La *tabla 6* recoge los datos de supervivencia y de complicaciones de esas mismas series.

La serie más amplia publicada es la de Sorajja y colaboradores (54), que incluyó 115 pacientes con 141 LPV totales (116 mitrales y 25 aórticos); el éxito agudo del procedimiento de cierre, definido como el correcto posicionamiento del/los dispositivo/s, con ausencia de interferencia con el funcionamiento protésico, y ausencia de regurgitación residual mayor que leve (grado I), se obtuvo en el 77% de los pacientes. La principal causa de fracaso agudo fue la persistencia de regurgitación residual de grado \geq II (18 pacientes), seguida por la interferencia con el movimiento protésico (5 pacientes) y la incapacidad para posicionar adecuadamente el dispositivo (4 pacientes). Los dispositivos utilizados fueron en su mayoría Amplatzer® Vascular Plug II. El éxito del procedimiento en pacientes con LPV mitrales fue ligeramente inferior (76%) que en pacientes con LPV aórticos (80%). El seguimiento a largo plazo de esta misma serie de pacientes, junto con algunos casos más incluidos (en total 126 pacientes) (108) arrojó una supervivencia estimada a los 3 años del 64,3%. Entre los supervivientes que se habían intervenido por tener ICC, el 72% se encontraba libre de síntomas. Los pacientes con regurgitación residual moderada o severa tuvieron significativamente menor supervivencia estimada a 3 años (58,3% y 30,3%,

respectivamente). Recientemente, este mismo grupo ha publicado su experiencia con 200 pacientes (243 LPV: 74% mitrales y 26% aórticos) (109); con la adquisición de una mayor experiencia, la tasa de éxito del procedimiento se mantiene similar, pero se observa una disminución del tiempo del procedimiento, del tiempo de fluoroscopia, de la estancia hospitalaria y de los eventos cardiovasculares mayores.

La serie de Ruiz y colaboradores (18) incluyó 43 pacientes (49 LPV: 38 mitrales y 11 aórticos). El éxito agudo del procedimiento, definido como el correcto posicionamiento del dispositivo y la ausencia de interferencia protésica (esto es, sin tener en cuenta la presencia de regurgitación residual) fue del 86%. Sólo 1 de los casos fallidos se debió a interferencia protésica. El dispositivo de cierre más utilizado fue el Amplatzer® Duct Occluder (68,9%). La supervivencia estimada a 1 año fue del 89,2%.

En 2012, el grupo de Garcia y colaboradores (2) reportó, en 63 pacientes (73 LPV: 60 mitrales y 13 aórticos) tratados mediante el dispositivo Amplatzer® Vascular Plug III, una tasa de éxito, definida como correcto posicionamiento del dispositivo y la ausencia de interferencia protésica, del 92%. Otras series nacionales recientes también han utilizado el dispositivo Amplatzer® Vascular Plug III, con similares tasas de éxito utilizando la misma definición. Cruz-Gonzalez y colaboradores (99) trataron a 33 pacientes (34 LPV: 27 mitrales y 7 aórticos) y reportaron una tasa de éxito del 93,9%. En un 90,9% de los casos se consiguió una reducción del grado de RPV previa. La supervivencia a 90 días fue del 100%. Sánchez-Recalde y colaboradores (98) publicaron los datos de 20 pacientes (23 LPV: 17 mitrales y 6 aórticos), con tasa de éxito del 87% y reducción del grado de RPV previa en el 83% de los pacientes. La supervivencia a un año de su serie fue del 64,7%.

Tabla 5. Éxito del procedimiento en las series publicadas de cierre percutáneo de LPV con ≥ 10 pacientes incluidos.

Autor (año)	Número de pacientes	LPV (mitrales, aórticos)	Dispositivos de cierre	Éxito del procedimiento*	Ref.
Pate <i>et al</i> (2006)	10	10 (9, 1)	ADO, ASO, coils	70%	(39)
Cortes <i>et al</i> (2008)	27	27 (27, 0)	ADO	63%	(110)
Ruiz <i>et al</i> (2011)	43	49 (38, 11)	ADO, mVSD, ASO, AVP-II	86%	(18)
Sorajja <i>et al</i> (2011)	115	141 (116, 25)	AVP-II, ADO, mVSD, ASO	77% †	(54)
Garcia <i>et al</i> (2012)	63	73 (60, 13)	AVP-III	92%	(2)
Smolka <i>et al</i> (2013)	17	19 (19, 0)	AVP-II, AVP-III	88,2%	(111)
Sánchez-Recalde <i>et al</i> (2014)	20	23 (17, 6)	AVP-III	87%	(98)
Cruz-Gonzalez <i>et al</i> (2014)	33	34 (27, 7)	AVP-III	93,9%	(99)

ADO = Amplatzer[®] Duct Occluder. ASO = Amplatzer[®] Septal Occluder. mVSD = Amplatzer[®] Muscular Ventricular Septal Occluder. AVP-II = Amplatzer[®] Vascular Plug II. AVP-III = Amplatzer[®] Vascular Plug III.

* El éxito del procedimiento se define como el correcto posicionamiento del dispositivo y la ausencia de interferencia protésica.

† En la serie de Sorajja y colaboradores, el éxito del procedimiento se definió como el correcto posicionamiento del dispositivo, la ausencia de interferencia protésica y la ausencia de regurgitación residual mayor que leve.

Tabla 6. Supervivencia y complicaciones en las series publicadas de cierre percutáneo de LPV con ≥ 10 pacientes incluidos.

Autor (año)	Supervivencia	Complicaciones del procedimiento (n; %)	Ref.
Pate <i>et al</i> (2006)	66% a 1 año	Empeoramiento de la hemólisis (2; 20%). Migración del dispositivo que precisó cirugía (1; 10%). Sangrado retroperitoneal (1; 10%)	(39)
Cortes <i>et al</i> (2008)	87% a 1 mes	Empeoramiento de la hemólisis (6; 22%). Ictus (2; 7%). Perforación cardiaca (1; 4%).	(110)
Ruiz <i>et al</i> (2011)	89% a 1 año	Perforación cardiaca (2; 3,5%). Migración del dispositivo (2; 3,5%). Muerte (1; 1,8%). Cirugía por atrapamiento de guía (1; 1,8%). Complicaciones vasculares (1; 1,8%).	(18)
Sorajja <i>et al</i> (2011)	64% estimada a 3 años	Hemotórax (4; 3,5%). Ictus (3; 2,6%). Muerte (2; 1,7%). Cirugía por interferencia protésica (1; 0,9%). Complicaciones vasculares (1; 0,9%).	(54) (108)
Garcia <i>et al</i> (2012)		Necesidad de cirugía (2; 3,1%). Muerte (1; 1,5%). Ictus (1; 1,5%). Embolización (1; 1,5%).	(2)
Smolka <i>et al</i> (2013)	100% a 6 meses	Complicaciones vasculares (3; 20%). Hematoma braquial (1; 5,8%).	(111)
Sánchez-Recalde <i>et al</i> (2014)	65% a 1 año	Muerte intrahospitalaria (3; 15%). Muerte en relación con el procedimiento (1; 5%). Pseudoaneurisma que precisó cirugía (1; 5%).	(98)
Cruz-Gonzalez <i>et al</i> (2014)	100% a 3 meses	Cirugía por interferencia protésica (1; 3%). Necesidad de transfusión (3; 9%).	(99)

MOTIVACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS

Motivación para la realización de esta tesis

Actualmente, la cuantificación del tamaño de los LPV y la selección de las dimensiones de los dispositivos de cierre percutáneo se realiza en función de las dimensiones del orificio *anatómico* de los LPV, determinadas mediante planimetría sobre imágenes de ETE-3D sin la utilización de Doppler color (105). Sin embargo, no es el orificio *anatómico* de los “leaks” sino el orificio regurgitante efectivo (ORE) el que determina su repercusión funcional, puesto que es el que realmente utiliza el jet de regurgitación perivalvular a través de la dehiscencia. Por otro lado, la medición del ORE en LPV no ha sido validada (1).

Modelos de insuficiencia valvular in vitro han mostrado que las dimensiones del ORE son más pequeñas que las dimensiones del orificio anatómico correspondiente (112). Esto es debido al fenómeno de contracción de flujo que experimenta la sangre cuando entra en el orificio regurgitante anatómico (113).

La posibilidad de medir las dimensiones del ORE de los LPV sobre imágenes de ETE-3D con Doppler-color ha sido explorada por Biner y colaboradores en una pequeña cohorte de 8 pacientes con LPV mitrales (46), si bien dicho grupo no cuantificó el área del ORE sino solo sus diámetros mayor y menor.

La finalidad de esta tesis es validar la medición del ORE de LPV mitrales, mediante planimetría sobre imágenes de ETE-3D con Doppler-color, para cuantificar la severidad de la regurgitación valvular que producen los LPV, así como evaluar la utilidad de dicha técnica para servir como guía para la selección de las dimensiones de los dispositivos de cierre percutáneo. Asimismo, se comparará su rendimiento con el de la medición del orificio anatómico de los LPV.

En el caso de demostrarse la utilidad de la medición del ORE en LPV mitrales, su futuro empleo la práctica clínica habitual podría mejorar el enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes. Esto tendría posiblemente especial relevancia en lo concerniente a la selección de las dimensiones de los dispositivos de cierre percutáneo de LPV, dado que las tasas de regurgitación residual tras el implante no son desdeñables (54), y ello podría deberse a una incorrecta selección de las dimensiones de los dispositivos al basarse dicha selección en las medidas del orificio anatómico de los “leaks”.

HIPÓTESIS

Hipótesis

1. La medición del orificio regurgitante efectivo de los LPV mitrales, mediante planimetría sobre imágenes de ETE-3D utilizando Doppler-color, es un método factible y válido para cuantificar la severidad de la regurgitación perivalvular que producen los “leaks”.
2. La utilización de las dimensiones del orificio regurgitante efectivo de los LPV mitrales, en lugar de las dimensiones del orificio anatómico, para la selección de los dispositivos de cierre percutáneo, podría disminuir la incidencia de regurgitación perivalvular residual tras los procedimientos de cierre.

OBJETIVOS

Objetivos

1. Comparar, en un grupo de pacientes con LPV mitrales, las dimensiones del ORE de los “leaks”, medido mediante planimetría sobre imágenes de ETE-3D utilizando Doppler-color, con las dimensiones del orificio anatómico, medido mediante planimetría sobre imágenes de ETE-3D sin la utilización de Doppler-color, para evaluar si existen diferencias sistemáticas entre las dimensiones de los LPV utilizando los dos métodos.
2. Validar la medición del ORE de LPV mitrales como método para cuantificar la severidad de la regurgitación perivalvular que producen los “leaks”, y establecer su rendimiento diagnóstico.
3. Comparar el rendimiento diagnóstico de la medición del ORE de LPV mitrales como método de cuantificación de severidad de la regurgitación perivalvular, con el rendimiento diagnóstico de la medición del orificio anatómico de los “leaks”.
4. Describir, en los pacientes que se sometieron a procedimientos de cierre percutáneo de LPV mitrales, las indicaciones de los procedimientos y el porcentaje de éxito de los mismos. Evaluar la incidencia de regurgitación residual durante el seguimiento, y la supervivencia y resultado clínico a largo plazo.
5. Evaluar si las diferencias entre las dimensiones de los dispositivos de cierre percutáneo utilizados y las medidas del ORE o del orificio anatómico de los LPV influyeron en la aparición de regurgitación residual en el seguimiento de los pacientes que se sometieron a procedimientos de cierre percutáneo.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Población del estudio

Para la realización de esta tesis doctoral, se han recogido los datos de todos los pacientes consecutivos con diagnóstico de LPV mitral estudiados en el laboratorio de Ecocardiografía del Hospital Clínico San Carlos, y en los que se hubiera llevado a cabo al menos un estudio mediante ETE-3D, entre enero de 2009 y julio de 2011. No se realizó previamente determinación de tamaño muestral necesario para responder a las preguntas de investigación, sino que se estudió a todos los sujetos disponibles. Toda la información se recogió en una base de datos dedicada, y todas las imágenes ecocardiográficas se archivaron en formato DICOM 3.0 y como datos primarios (no procesados) en una plataforma digital.

De los 53 pacientes inicialmente incluidos, en 7 pacientes faltaban las imágenes de ETE-3D con utilización de Doppler-color que hubieran sido necesarias para la medición del ORE de los LPV mitrales, por lo que dichos pacientes fueron excluidos del estudio. Así, un total de 46 pacientes, con 59 LPV mitrales en total, fueron incluidos en el estudio.

De estos 46 pacientes, 40 de ellos (que totalizaban 52 LPV) se sometieron a un procedimiento de cierre percutáneo de LPV. Todos estos procedimientos se realizaron mediante guía ecocardiográfica con ETE-3D. En estos 40 pacientes se describieron las indicaciones del cierre percutáneo, y se evaluó la supervivencia a largo plazo, así como el resultado clínico de los procedimientos en el último seguimiento.

De los 40 pacientes intervenidos, en 28 de ellos (34 LPV) se realizó al menos un estudio con ETE-3D en nuestro Centro durante el seguimiento; estos pacientes fueron incluidos para la evaluación de la presencia de regurgitación residual en el seguimiento

de los pacientes, y para la evaluación de la influencia de las diferencias entre las dimensiones del ORE o del orificio anatómico de los LPV y las dimensiones de los dispositivos de cierre en la presencia de dicha regurgitación residual.

2. Variables demográficas y clínicas

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes fueron recogidos retrospectivamente de su historia clínica. Como datos basales, se recogieron la edad al diagnóstico de LPV y sexo de los pacientes, sus factores de riesgo cardiovascular, la historia de insuficiencia renal crónica, de fibrilación auricular y de cardiopatía isquémica, y la historia de su enfermedad valvular mitral (edad en cada cirugía de recambio valvular protésico, número de cirugías totales, tipo de prótesis actual – mecánica o biológica–, y tamaño de la prótesis actual).

En los pacientes sometidos a cierre percutáneo de LPV, se identificaron tres posibles indicaciones del procedimiento: insuficiencia cardíaca, anemia hemolítica sintomática, o una combinación de las dos. En el seguimiento de estos pacientes se registró el momento y causa de la muerte, en los pacientes que fallecieron, y en los pacientes que no fallecieron se recogió la clase funcional de la NYHA en el último seguimiento, la percepción subjetiva de presencia o ausencia de mejoría clínica, y la variación en sus niveles de hemoglobina sérica entre los basales y los registrados en el último seguimiento.

3. Variables ecocardiográficas y técnica de medida

En todos los pacientes se realizaron estudios ecocardiográficos transtorácicos 2D previamente a los estudios transesofágicos 3D. En dichos estudios se midieron las dimensiones de la AI y el VI, utilizando la proyección paraesternal eje largo: medida de la AI, diámetros telediastólico y telesistólico del VI, y grosor telediastólico septal y de la pared posterior. Asimismo, se cuantificó el área de AI (determinada por planimetría en el plano apical cuatro cámaras) y la FEVI, mediante el método de Simpson. Por último, se estimó, en los 26 pacientes que tenían insuficiencia tricúspide, la presión sistólica de la arteria pulmonar, utilizando para ello el gradiente de regurgitación tricúspide, y la presión estimada en la aurícula derecha según el diámetro y colapso inspiratorio de la vena cava inferior en proyección subcostal.

Los estudios transesofágicos se llevaron a cabo utilizando equipos Philips iE33 y sondas transesofágicas X7-2t (Philips Medical Systems, Andover, Estados Unidos de América). En estos estudios, inicialmente se realizó una aproximación mediante ETE-2D para localizar los mejores planos, y posteriormente se grabó, mediante ETE-3D en tiempo real, un subvolumen que incluyera la válvula mitral y las paredes de la AI. El número y posición de los LPV presentes se determinaron mediante Doppler color sobreañadido a dicho subvolumen en ETE-3D. También se registraron ciclos adicionales con zoom centrados en los LPV observados, tanto en escala de grises como con Doppler color, con el fin de permitir la posterior planimetría del orificio anatómico y del ORE de los LPV. Todos los registros grabados incluyeron al menos 3 ciclos cardíacos.

La localización de los LPV mitrales en nuestra rutina de trabajo se basa en un esquema horario análogo al descrito en la literatura (1, 14). Dicho esquema rota la vista convencional del ETE-3D que observa la válvula mitral desde la aurícula, de modo que la válvula aórtica se localice en la parte superior de la imagen, donde se sitúan las 12 en punto del reloj, y divide el anillo mitral en cuatro cuadrantes. La nomenclatura de los cuatro cuadrantes en nuestro grupo es la siguiente: septal anterior (entre las 12 y las 3 en punto del reloj), septal posterior (entre las 3 y las 6 en punto del reloj), lateral posterior (entre las 6 y las 9 en punto del reloj) y lateral anterior (entre las 9 y las 12 en punto del reloj). En LPV situados exactamente en las 12, 3, 6 o 9 en punto del reloj utilizamos, como excepción, las nomenclaturas “anterior puro”, “septal puro”, “posterior puro” y “lateral puro”, respectivamente. No obstante, y con vistas a favorecer la comprensión del presente trabajo, para el mismo hemos utilizado la nomenclatura de posición de los LPV por cuadrantes más utilizada en la literatura científica (*figura 20*) (14): septal (entre las 12 y las 3 en punto del reloj), posterior (entre las 3 y las 6 en punto del reloj), lateral (entre las 6 y las 9 en punto del reloj) y anterior (entre las 9 y las 12 en punto del reloj).

Las imágenes de ETE-3D se procesaron utilizando la plataforma QLAB[®] (Philips Medical Systems). Las medidas del orificio anatómico de cada LPV (longitud, anchura y área) se midieron mediante planimetría de las áreas con ausencia de ecos que representan los LPV, según la metodología utilizada por nuestro grupo y descrita previamente en este trabajo (páginas 36-40), que utiliza la herramienta de reconstrucción multiplanar (MPR) de la plataforma QLAB[®]. Hemos denominado *orificio regurgitante anatómico medido mediante ETE-3D* (ORA-3D) a dichos orificios anatómicos cuantificados utilizando esta metodología.

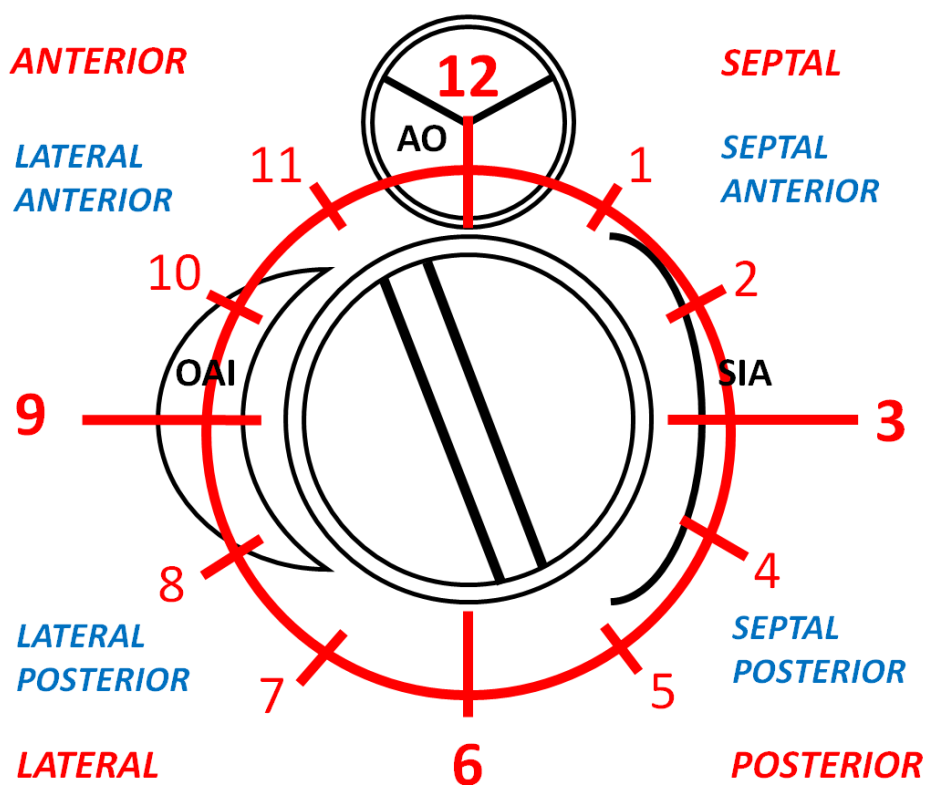


Figura 20. Localización con esquema horario de los LPV mitrales según nuestro grupo (en azul) y para el presente trabajo (rojo). AO: válvula aórtica; OAI: orejuela de la aurícula izquierda; SIA: septo interauricular;

Las medidas del ORE de los LPV se cuantificaron por planimetría sobre las imágenes Doppler color obtenidas de cada LPV. Para ello, se utilizó también la herramienta de reconstrucción multiplanar (MPR) de la plataforma QLAB®. De manera similar al procedimiento para la obtención del ORA-3D, se seleccionó el fotograma sistólico del ciclo cardíaco grabado que mejor mostraba el origen del jet regurgitante del LPV. Si lo permitía la resolución de las imágenes, se seleccionaba un fotograma mesosistólico. Posteriormente, se seleccionó el plano 2D que mejor incluía el ORE. Se utilizó un modo de color monocromático para facilitar la medición. Una vez

seleccionado dicho plano 2D, se midió mediante planimetría la longitud (diámetro mayor), anchura (diámetro menor) y área del LPV (*figura 21*). Hemos denominado *orificio regurgitante efectivo medido mediante ETE-3D* (ORE-3D) a dichos ORE cuantificados con esta metodología. El procedimiento de cálculo de las medidas del ORE-3D fue posible en 58 de los 59 LPV medidos.

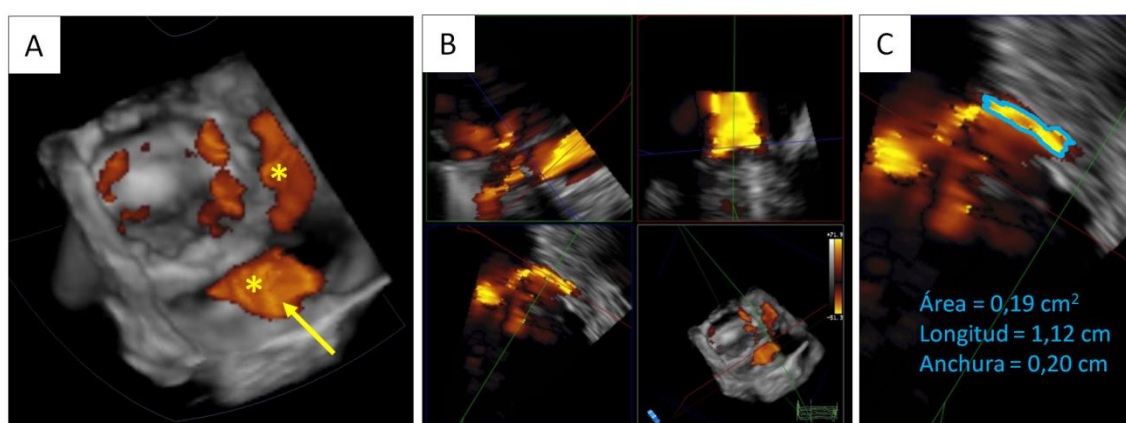


Figura 21. Medición de las dimensiones del ORE-3D del mismo LPV que el mostrado en la *figura 12*. A: se selecciona el fotograma medio-sistólico que mejor muestre el origen de los jets de regurgitación; este paciente tenía dos LPV (asteriscos), y el que se va a medir está señalado (flecha). B: se selecciona el plano 2D que incluye el orificio regurgitante efectivo del LPV, utilizando para ello la herramienta de reconstrucción multiplanar (MPR) de la estación de trabajo QLAB® (Philips Medical Systems). C: finalmente, se mide mediante planimetría sobre dicho plano 2D la longitud, anchura y área del LPV. En este caso, las medidas del ORE-3D fueron ligeramente superiores a las del ARO-3D.

Una vez definidas las medidas del ARO-3D y del ORE-3D, calculamos, con las dos técnicas, índices de excentricidad de los LPV, que definimos como el cociente entre la longitud y anchura (diámetro mayor / diámetro menor) de los “leaks”. El objetivo fue explorar si, como se ha sugerido previamente en la literatura (45), la morfología de los LPV influye en el resultado de los procedimientos de cierre percutáneo de los mismos, de modo que una morfología más semilunar (mayor índice de excentricidad) predeciría una menor tasa de éxito de los procedimientos de cierre percutáneo.

La severidad de la RPV de cada LPV fue clasificada como leve (grado I), leve-moderada (grado II), moderada (grado III) o severa (grado IV), siguiendo las recomendaciones para la evaluación de la insuficiencia valvular sobre válvula nativa (114). Para establecer dicho grado de severidad en cada LPV, se utilizaron varios parámetros: vena contracta, longitud y área del jet regurgitante en imágenes Doppler color, cociente entre el área del jet regurgitante y el área de la AI, y el patrón Doppler pulsado del flujo en las venas pulmonares. Los valores utilizados para cada parámetro son los recomendados para evaluar la insuficiencia valvular protésica (34), con ligeras modificaciones fruto de nuestra experiencia (*tabla 7*), que justificamos porque evaluamos específicamente RPV, mientras que las recomendaciones actuales son válidas para cualquier tipo de regurgitación (valvular o perivalvular).

Si todos los parámetros eran indicativos de regurgitación leve, moderada o severa, dicho grado se elegía. Si había parámetros compatibles con regurgitación leve y otros con regurgitación moderada, la RPV se clasificaba como leve-moderada (grado II), a menos que la mayoría de criterios indicaran insuficiencia moderada (en cuyo caso la RPV se clasificaba como grado III). Si había parámetros compatibles con regurgitación moderada y con regurgitación severa, se utilizaba el grado de severidad

Tabla 7. Parámetros utilizados para la clasificación de la severidad de la regurgitación perivalvular.

	RPV LEVE	RPV MODERADA	RPV SEVERA
Anchura de la vena contracta	<0,3 cm	0,3-0,69 cm	≥0,7 cm
Longitud del jet (Doppler color)	Pequeño y central		Jet central: llega al techo de la AI o entra en las venas pulmonares. Jet excéntrico: con efecto Coanda que da la vuelta a la AI llegando al techo.
Área del jet en Doppler color *	<4 cm ²	4-9,9 cm ²	≥10 cm ²
Área del jet en Doppler color: % respecto al área de la AI †	<10%	10-19,9%	≥20%
Patrón de flujo en venas pulmonares, evaluado con Doppler pulsado	Dominancia sistólica	Disminución de la onda sistólica	Inversión del flujo sistólico

AI = aurícula izquierda; RPV = regurgitación perivalvular.

* Se empleó como valor para RPV severa >10 cm² en lugar del valor >8 cm² propuesto en las recomendaciones actuales (34), puesto que en nuestra experiencia valores menores se correlacionan con valores de vena contracta indicativos de RPV moderada.

† Se emplearon los valores mostrados en vez de los propuestos en las recomendaciones actuales (34), que establecen valores <20% para insuficiencia leve y >40% para insuficiencia severa, porque la mayoría de pacientes con válvulas protésicas y RPV tienen aurículas izquierdas muy dilatadas, y por tanto los valores recomendados podrían infraestimar la severidad de la insuficiencia.

con más parámetros a su favor, a menos que la vena contracta indicara regurgitación severa (en cuyo caso se asignaba RPV grado IV), dado que dicho parámetro es el que mejor se correlaciona con la cuantificación angiográfica de la severidad de la RPV (68). En dicho sentido, elegimos como valor de severidad de la RPV una vena contracta $\geq 0,7$ cm en lugar del valor $\geq 0,6$ cm propuesto por las recomendaciones actuales (34), con vistas a tener más especificidad al clasificar una RPV como severa cuando sólo dicho parámetro (la vena contracta) indicara la severidad de la misma.

En los pacientes con varios LPV, además de la estimación de la severidad de la RPV que producía cada “leak” individual, se estimó la severidad de la RPV global del paciente. Para clasificar dicha RPV global, se empleó el valor de la suma de los parámetros obtenidos con cada LPV (vena contracta, longitud y área del jet regurgitante en imágenes Doppler color, y cociente entre el área del jet regurgitante y el área de la AI), así como el patrón Doppler pulsado del flujo en las venas pulmonares, utilizando los mismos valores que para clasificar la severidad de la RPV de los LPV individuales.

La clasificación de la severidad de la RPV fue realizada por un ecocardiografista experto, que también condujo los ETE-3D intra-procedimiento empleados para guiar el cierre percutáneo de los LPV que se intervinieron. Con vistas a garantizar la independencia de la clasificación de la severidad de la RPV de las medidas del ORA-3D y del ORE-3D de los LPV, el ecocardiografista no dispuso de dichas medidas a la hora de clasificar la severidad de la RPV.

4. Descripción de los procedimientos de cierre percutáneo

El abordaje del procedimiento fue en todos los casos transfemoral. De rutina, para los procedimientos de cierre se utiliza en nuestro Centro la creación de un asa arteriovenosa, con el fin de aportar soporte adicional para el avance de los dispositivos de cierre.

De los 40 pacientes intervenidos, en 31 de ellos se optó por un abordaje inicial retroaórtico para cruzar de manera retrógrada el LPV con la guía, con posterior realización de una punción transeptal para capturar la guía en la AI y exteriorizarla para completar así el asa arteriovenosa. En 8 pacientes, se realizó inicialmente un abordaje transeptal para cruzar de manera anterógrada con la guía el LPV, y posteriormente se capturó la guía en el VI por vía retroaórtica para completar el asa arteriovenosa. En el paciente restante, se intentó realizar inicialmente un abordaje transeptal, pero no se pudo llevar a cabo la punción transeptal por dificultades técnicas, y finalmente el procedimiento de cierre se realizó con abordaje retroaórtico sin creación de asa arteriovenosa.

Los dispositivos de cierre empleados fueron en todos los casos Amplatzer® Vascular Plug III, al igual que en las series nacionales más recientes (2, 98, 99). La selección de las dimensiones de los dispositivos de cierre se realizó intra-procedimiento utilizando información sobre las medidas del orificio anatómico de los LPV, que se determinaron utilizando un protocolo de medición que permite trabajar directamente sobre las imágenes obtenidas con ETE-3D, sin necesidad de un post-procesado de las mismas. En función de las dimensiones de los defectos, el operador seleccionó el dispositivo de cierre de entre las medidas disponibles que mejor encajara con las

medidas del LPV. Las imágenes obtenidas mediante ETE-3D con Doppler-color no se utilizaron para la selección de los dispositivos de cierre.

5. Análisis de la tasa de éxito de los procedimientos de cierre percutáneo

El éxito de los procedimientos de cierre percutáneo se definió como el correcto posicionamiento del dispositivo o dispositivos de cierre, con disminución del grado de RPV previo, ausencia de regurgitación residual grado III o IV, y ausencia de interferencia con el funcionamiento de la prótesis. Utilizando dicha definición, se calcularon dos tasas de éxito: una tasa de éxito *inmediato* de los procedimientos, que se determinó al final de la intervención en los 40 pacientes (52 LPV) que se sometieron a cierre percutáneo de LPV; y una tasa de éxito *mantenido*, que se determinó en el último ETE-3D disponible de los 28 pacientes (34 LPV) que se sometieron en nuestro Centro a estudios tranesofágicos 3D a lo largo de su seguimiento tras el procedimiento de cierre.

Con el fin de determinar si el tamaño de los LPV influyó en las probabilidades de éxito de los procedimientos de cierre, se compararon las medidas de los LPV (calculadas tanto para el ORA-3D como para el ORE-3D) de las dehiscencias con cierre exitoso y no exitoso. Además, se compararon las tasas de éxito del procedimiento de cierre en función de la localización por cuadrantes de los LPV.

Por último, se investigó si el posicionamiento de dispositivos infradimensionados respecto a las medidas de los LPV (tanto del ORA-3D como del ORE-3D) podría predecir una menor tasa de éxito del procedimiento de cierre. Para ello, se compararon las tasas de éxito de cierre con dispositivos infradimensionados (definidos como aquellos dispositivos con diámetro mayor, diámetro menor o área de

los discos menores que la longitud, anchura o área de los LPV, respectivamente, medidas tanto por ORA-3D como por ORE-3D), con las tasas de éxito con dispositivos bien dimensionados (aquellos con dimensiones de los discos iguales o mayores a las dimensiones de los LPV).

6. Análisis estadístico

6.1. Aspectos generales

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS PASW statistics 15.0 package (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos de América). La comparación de las áreas bajo la curva (ABC) de las curvas de rendimiento diagnóstico (ROC –*receiver operating characteristic*–) se realizó mediante el programa MedCalc 13.3.3 (MedCalc Software, Brunswick, Estados Unidos de América). El valor *p* utilizado como estadísticamente significativo fue $p < 0,05$ bilateral.

6.2. Estadística descriptiva y contraste de hipótesis

Las variables cualitativas se describieron con su frecuencia absoluta y relativa (expresada en porcentaje), y las comparaciones entre ellas se realizaron mediante el test de χ^2 , o bien mediante el test exacto de Fisher en el caso de que en más del 25% de las casillas de la tabla de contingencia utilizada para la comparación hubiera menos de 5 casos.

Las variables cuantitativas se describieron con el formato media \pm desviación estándar, en el caso de variables con distribución normal, o con el formato mediana

[rango intercuartílico], para variables con distribución no normal. Para evaluar la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas, se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas de distribución normal se realizaron mediante el test de la t de Student (comparaciones entre 2 grupos) o mediante el test del análisis de la varianza (ANOVA), con comparación *a posteriori* entre parejas de grupos mediante el método de Bonferroni (comparaciones entre más de 2 grupos). Las comparaciones entre variables continuas de distribución no normal se realizaron mediante el test U de Mann-Whitney (comparaciones entre 2 grupos) o mediante el test de Kruskal-Wallis (comparación entre más de 2 grupos).

6.3. Análisis de concordancia

Se realizó un análisis de concordancia entre las medidas obtenidas de los ORA-3D y de los ORE-3D de cada LPV. Para ello, se calcularon los coeficientes de correlación intraclass para cada una de las medidas de los LPV (longitud, anchura y área) obtenidas con los dos métodos.

La presencia de sobrestimación o infraestimación sistemática de las medidas de los LPV utilizando un método respecto al otro (ORA-3D u ORE-3D) se evaluó mediante el test de la t de Student para datos apareados.

6.4. Validación del ORE-3D como método para estimar la severidad de la regurgitación perivalvular

Realizamos un estudio de validación del cálculo de las medidas del ORE-3D como método de evaluación de la severidad de la RPV que producía cada LPV. El rendimiento diagnóstico de dichas medidas se comparó con el rendimiento de las medidas del ORA-3D. Para ello, se calcularon curvas ROC para cada parámetro ecocardiográfico evaluado (longitud, anchura y área tanto del ORA-3D como del ORE-3D) que indicaban la sensibilidad y tasa de falsos positivos ($1 - \text{especificidad}$) para detectar RPV grado III o IV (moderada o severa) de cada punto de corte estudiado de los parámetros ecocardiográficos mencionados. El punto de corte óptimo de cada parámetro estudiado se definió como aquél con una menor distancia hasta el extremo superior izquierdo de la curva ROC

Para comparar el rendimiento diagnóstico de cada parámetro evaluado, se compararon las ABC de las curvas ROC de cada medida. Además, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman (ρ) existente entre el grado de RPV que producía cada LPV (I-IV) y cada una de las medidas del “leak” evaluadas.

6.5. Supervivencia estimada de los pacientes intervenidos de cierre percutáneo

Para la cohorte de 40 pacientes que se sometieron a procedimientos de cierre percutáneo de LPV, se calculó la tasa de mortalidad en el último seguimiento y la supervivencia estimada a los 6 meses y 1 año de la intervención (con intervalos de confianza del 95% –IC95%–), utilizando para esto último el método de Kaplan-Meier.

7. Aspectos éticos

Al tratarse éste de un estudio observacional, los datos recopilados de los pacientes y las pruebas diagnósticas o terapéuticas realizadas a los mismos formaron parte de la práctica clínica habitual, de modo que no se realizó ninguna prueba o intervención adicional.

De acuerdo a la Ley de Protección de Datos (115), y en aras de mantener anónima la identidad de los pacientes, se empleó en el presente estudio una base de datos disociada, en la que los pacientes se identificaron únicamente con un código numérico. El estudio cumplió la Declaración de Helsinki de investigaciones en humanos (116).

RESULTADOS

1. Descripción de la muestra de estudio

La muestra de estudio constó de 46 pacientes (59 LPV mitrales). Los datos demográficos y clínicos de estos pacientes se muestran en la *tabla 8*. El tiempo medio desde la última cirugía de recambio valvular mitral y el diagnóstico de la presencia de LPV fue de $10,9 \pm 8,7$ años.

Tabla 8. Características demográficas y clínicas basales de la muestra.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	
Edad al diagnóstico de LPV (media \pm DT)	64,8 \pm 10,6
Pacientes de sexo masculino (%)	19 (41,3)
ANTECEDENTES PERSONALES	
Hipertensión arterial (%)	16 (34,8)
Diabetes mellitus (%)	9 (19,6)
Hipercolesterolemia (%)	17 (37,0)
Fumadores (%)	8 (17,4)
- <i>Fumadores actuales (%)</i>	3 (6,5)
- <i>Ex-fumadores (%)</i>	5 (10,9)
Insuficiencia renal crónica (%)	8 (17,4)
Fibrilación auricular (%)	29 (63,0)
Cardiopatía isquémica (%)	5 (10,9)
HISTORIA DE LA VALVULOPATÍA MITRAL	
Edad en la primera cirugía de recambio valvular mitral (media \pm DT)	47,6 \pm 16,4
Número de pacientes reoperados (%)	22 (47,8)
Edad en la última cirugía de recambio valvular mitral (media \pm DT)	53,2 \pm 13,2
- <i>Número de pacientes con prótesis mecánica (%)</i>	43 (93,5)
- <i>Diámetro de la prótesis (mm) (media \pm DT)</i>	27 \pm 1,96

LPV = “leak” perivalvular; DT = desviación típica.

Las medidas ecocardiográficas 2D de los pacientes se muestran en la *tabla 9*. En términos generales, los pacientes de la muestra tenían mayoritariamente volúmenes y función sistólica del VI normales, aurículas izquierdas moderada o severamente dilatadas, y, en aquellos pacientes en los que se pudo estimar la presión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar significativa.

Tabla 9. Variables ecocardiográficas 2D de los pacientes de la muestra.

VARIABLE	VALOR
Grosor telediastólico del septo interventricular (cm)	1,29 ± 0,29
Grosor telediastólico de la pared posterior del ventrículo izquierdo (cm)	1,21 ± 0,32
Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (cm)	5,02 ± 0,74
Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (cm)	3,16 ± 0,74
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (ml)	123,9 ± 45,6
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (ml)	49,5 ± 34,3
FEVI (%)	61,9 ± 14,1
Diámetro de la aurícula izquierda (cm)	5,86 ± 1,1
Área de la aurícula izquierda (cm ²)	39,3 ± 12,6
Presión sistólica estimada en la arteria pulmonar (mmHg) (n = 26)*	54,1 ± 14,4

FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Los datos se expresan en formato media ± desviación típica.

* La presión sistólica en la arteria pulmonar se estimó únicamente en aquellos pacientes que presentaron insuficiencia tricúspide (n = 26).

Las características ecocardiográficas de los 59 LPV mitrales estudiados se recogen en las *tablas 10 y 11*. La mayoría de pacientes tenían 1 solo LPV. Las localizaciones más frecuentes de los LPV fueron la lateral y la anterior. La medición del ORA-3D fue posible en todos los casos, mientras que la medición del ORE-3D fue posible en 58 de los 59 LPV (en 1 LPV no hubo suficiente calidad de las imágenes Doppler color para establecer con seguridad las medidas del ORE-3D).

En cuanto al grado de RPV producida por los “leaks” (cuantificada de manera independiente a las medidas del ORA-3D y del ORE-3D), 3 LPV (5,1%) producían RPV grado I (leve); 25 LPV (43,1%) producían RPV grado II (leve-moderada); 15 LPV (25,9%) producían RPV grado III (moderada); y 15 LPV (25,9%) producían RPV grado IV (severa).

Tabla 10. Número de LPV por paciente y localización de los LPV en esquema horario.

NÚMERO DE LPV POR PACIENTE	
Pacientes con 1 LPV	31 (67,4%)
Pacientes con 2 LPV	12 (26,1%)
Pacientes con 3 LPV	3 (6,5%)
Pacientes con ≥ 4 LPV	0
LOCALIZACIÓN EN EL ESQUEMA HORARIO DE LOS LPV	
Septal (entre las 12 y las 3 en punto)	12 (20,3%)
Posterior (entre las 3 y las 6 en punto)	8 (13,6%)
Lateral (entre las 6 y las 9 en punto)	20 (33,9%)
Anterior (entre las 9 y las 12 en punto)	19 (32,2%)

LPV = “leak” perivalvular.

Los datos se muestran en formato frecuencia absoluta (porcentaje).

Tabla 11. Medidas ecocardiográficas por ETE-3D de los LPV.

MEDIDAS DEL ORIFICIO REGURGITANTE ANATÓMICO (ORA-3D)	
Área (cm ²)	0,23 ± 0,19
Longitud (diámetro mayor) (cm)	1,03 ± 0,62
Anchura (diámetro menor) (cm)	0,39 ± 0,13
Índice de excentricidad (longitud/anchura)	2,87 ± 1,67
MEDIDAS DEL ORIFICIO REGURGITANTE EFECTIVO (ORE-3D)	
Área (cm ²)	0,20 ± 0,12
Longitud (diámetro mayor) (cm)	0,72 ± 0,30
Anchura (diámetro menor) (cm)	0,33 ± 0,13
Índice de excentricidad (longitud/anchura)	2,31 ± 1,13

Los datos se muestran en formato media ± desviación típica.

2. Concordancia entre las medidas del ORA-3D y las medidas del ORE-3D

Las medidas del ORE-3D se correlacionaron moderadamente con las medidas del ORA-3D. Los coeficientes de correlación intraclase calculados fueron, para el área: 0,67 (IC95%: 0,38–0,83); para la longitud: 0,52 (IC95%: 0,10–0,74); y para la anchura: 0,54 (IC95%: 0,18–0,74).

La longitud de los “leaks” fue sistemáticamente sobreestimada con el cálculo del ORA-3D respecto al ORE-3D (diferencia media 0,27 cm, IC95%: 0,1–0,45 cm, $p = 0,003$). La anchura y el área calculada de los LPV fue similar utilizando los dos métodos (anchura: diferencia media 0,05 cm, $p = 0,056$; área: diferencia media 0,01 cm², $p = 0,659$).

3. Validación del ORE-3D como método para estimar la severidad de la regurgitación perivalvular

La *figura 22* muestra las curvas ROC de las medidas del ORA-3D y del ORE-3D para detectar correctamente la presencia de RPV grado III o IV (moderada o severa). La *tabla 12* muestra el valor del ABC de cada parámetro evaluado. Sólo las dimensiones del ORE-3D de los LPV consiguieron detectar de manera significativa la presencia de RPV grado III o IV, mientras que las dimensiones del ORA-3D no consiguieron detectar su presencia de forma significativa.

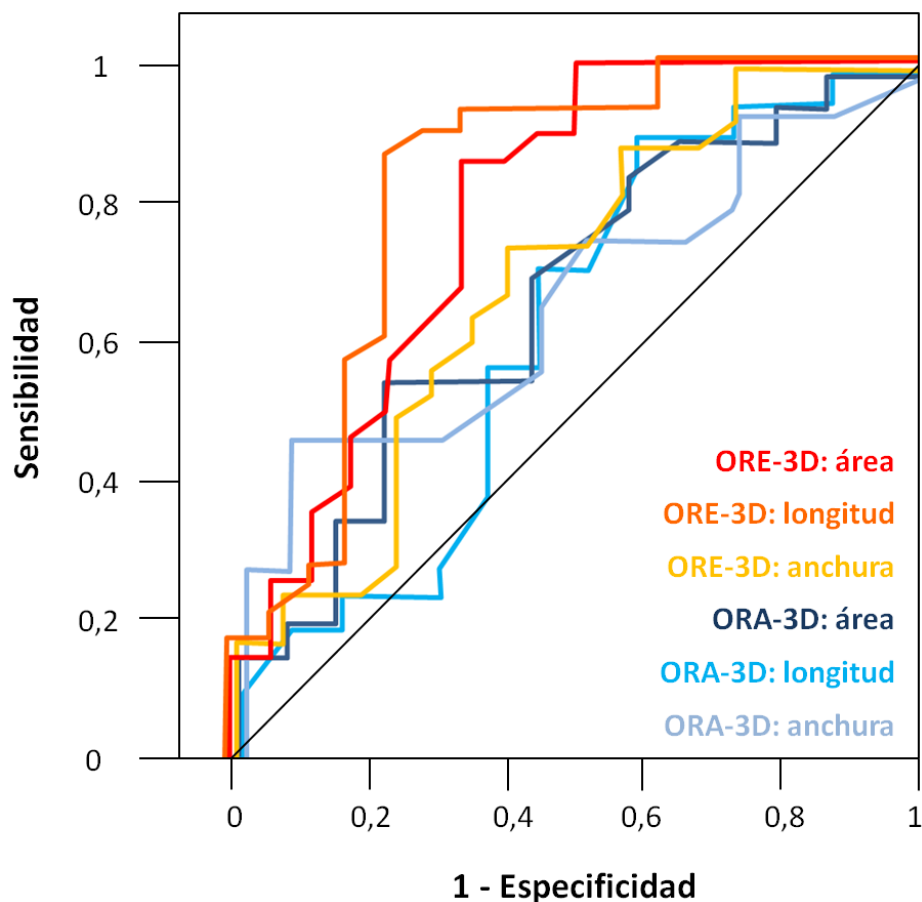


Figura 22. Curvas de rendimiento diagnóstico (curvas ROC) de las medidas del ORA-3D y del ORE-3D para detectar correctamente la presencia de RPV moderada o severa.

Tabla 12. Área bajo la curva de las curvas de rendimiento diagnóstico (curvas ROC) de las medidas del ORA-3D y del ORE-3D para identificar correctamente la presencia de RPV moderada o severa.

	ABC	IC95%	p
MEDIDAS DEL ORA-3D			
Área (cm ²)	0,673	0,480–0,866	0,097
Longitud (diámetro mayor) (cm)	0,615	0,403–0,828	0,269
Anchura (diámetro menor) (cm)	0,671	0,485–0,858	0,101
MEDIDAS DEL ORE-3D			
Área (cm ²)	0,806	0,635–0,977	0,003
Longitud (diámetro mayor) (cm)	0,846	0,696–0,996	0,001
Anchura (diámetro menor) (cm)	0,756	0,576–0,935	0,014

ABC = área bajo la curva; IC95% = intervalo de confianza del 95%.

Los mayores valores de ABC, y por lo tanto el mejor rendimiento diagnóstico para detectar RPV grado III o IV, fueron obtenidos por el diámetro mayor y el área del ORE-3D (0,846 y 0,806, respectivamente), si bien no hubo diferencias significativas entre el ABC obtenida por las distintas medidas del ORE-3D (área comparada con longitud: $p = 0,479$; área comparada con anchura: $p = 0,164$; longitud comparada con anchura: $p = 0,214$).

En la *tabla 13* se muestran los mejores puntos de corte de cada parámetro evaluado para identificar correctamente la presencia de RPV grado III o IV. Un área del ORE-3D $\geq 0,13$ cm² fue capaz de predecir con un valor predictivo positivo del 83,5% y

un valor predictivo negativo del 81,6% la presencia de RPV moderada o severa. Un valor de longitud del ORE-3D $\geq 0,65$ cm mostró un valor predictivo positivo del 87,1% y un valor predictivo negativo del 94%. Estos resultados deben ser interpretados con cautela, dado que la cohorte de validación es la misma que la cohorte de la que se obtuvieron las medidas (los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos se calcularon en los mismos pacientes en los que se establecieron los puntos de corte óptimos), y ello puede dar lugar a sobrestimar la validez diagnóstica de los parámetros estudiados.

Tabla 13. Mejor punto de corte de las medidas del ORA-3D y del ORE-3D para identificar correctamente la presencia de RPV moderada o severa.

	PUNTO DE CORTE	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
MEDIDAS DEL ORA-3D					
Área	$\geq 0,15 \text{ cm}^2$	70,0%	57,1%	72,6%	54,3%
Longitud (diámetro mayor)	$\geq 0,84 \text{ cm}$	70,0%	57,1%	72,6%	54,3%
Anchura (diámetro menor)	$\geq 0,34 \text{ cm}$	75,0%	50,0%	70,7%	55,4%
MEDIDAS DEL ORE-3D					
Área	$\geq 0,13 \text{ cm}^2$	90,0%	71,4%	83,5%	81,6%
Longitud (diámetro mayor)	$\geq 0,65 \text{ cm}$	90,0%	78,6%	87,1%	94,0%
Anchura (diámetro menor)	$\geq 0,28 \text{ cm}$	75,0%	71,4%	80,9%	63,9%

S = sensibilidad; E = especificidad; VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo.

En la *tabla 14* se pueden observar los valores de las dimensiones del ORE-3D que se obtuvieron en función del grado de RPV *individual* de los “leaks” estudiados. Las medidas del ORE-3D fueron significativamente mayores en los “leaks” con RPV grado III-IV que en los “leaks” con RPV de grado I-II ($p < 0,001$ para el área y la longitud; $p = 0,003$ para la anchura) (*figura 23*). Sin embargo, ninguna de las medidas estudiadas fue significativamente distinta entre los “leaks” con RPV grado III y grado IV.

La *tabla 15* muestra los valores de las dimensiones del VI y AI, y la presión sistólica estimada en la arteria pulmonar, en función del grado de RPV *global* (esto es, considerando conjuntamente la insuficiencia producida por todos los LPV) de los pacientes. Ninguno de los parámetros fue significativamente distinto en función del grado de RPV, si bien ello puede deberse a un problema de potencia estadística, dado que sólo 1 paciente tenía RPV *global* de grado I.

Tabla 14. Dimensiones del ORE-3D en función del grado de regurgitación perivalvular de cada LPV.

MEDIDAS DEL ORE-3D	RPV GRADO I	RPV GRADO II	RPV GRADO III	RPV GRADO IV	p
Área (cm ²)	0,06 ± 0,02	0,15 ± 0,09	0,24 ± 0,11	0,27 ± 0,14	0,001
Longitud (cm)	0,32 ± 0,31	0,59 ± 0,24	0,76 ± 0,14	0,98 ± 0,34	<0,001
Anchura (cm)	0,19 ± 0,25	0,29 ± 0,11	0,40 ± 0,11	0,37 ± 0,16	0,014

RPV = regurgitación perivalvular.

Los datos se muestran en formato media ± desviación típica.

Tabla 15. Datos de ecocardiografía 2D en función del grado de regurgitación perivalvular *global* de cada paciente.

VARIABLE	RPV GRADO I*	RPV GRADO II	RPV GRADO III	RPV GRADO IV	p
DtdVI (cm)	5,6	4,76 ± 0,68	5,15 ± 0,74	5,14 ± 0,81	0,001
DtsVI (cm)	3,6	2,99 ± 0,63	3,24 ± 0,66	3,22 ± 0,94	<0,001
VtdVI (ml)	152,0	105,5 ± 32,5	126,4 ± 52,0	139,7 ± 50,4	0,001
VtsVI (ml)	55,0	38,9 ± 20,1	43,1 ± 15,6	65,4 ± 50,7	<0,001
Dimensión de AI (cm)	5,8	5,75 ± 0,99	6,09 ± 1,06	5,83 ± 1,37	0,014
PSAP (mmHg)		55,8 ± 14,6	59,0 ± 16,1	48,8 ± 12,9	0,014

DtdVI = diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DtsVI = diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; VtdVI = volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VtsVI = volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; AI = aurícula izquierda; PSAP = presión sistólica en la arteria pulmonar, estimada en los pacientes que tuvieron insuficiencia tricúspide (n = 26).

Los datos se muestran en formato media ± desviación típica.

* Sólo 1 paciente tenía regurgitación perivalvular *global* de grado I. Este paciente no tenía insuficiencia tricúspide que permitiera estimar la presión sistólica en la arteria pulmonar.

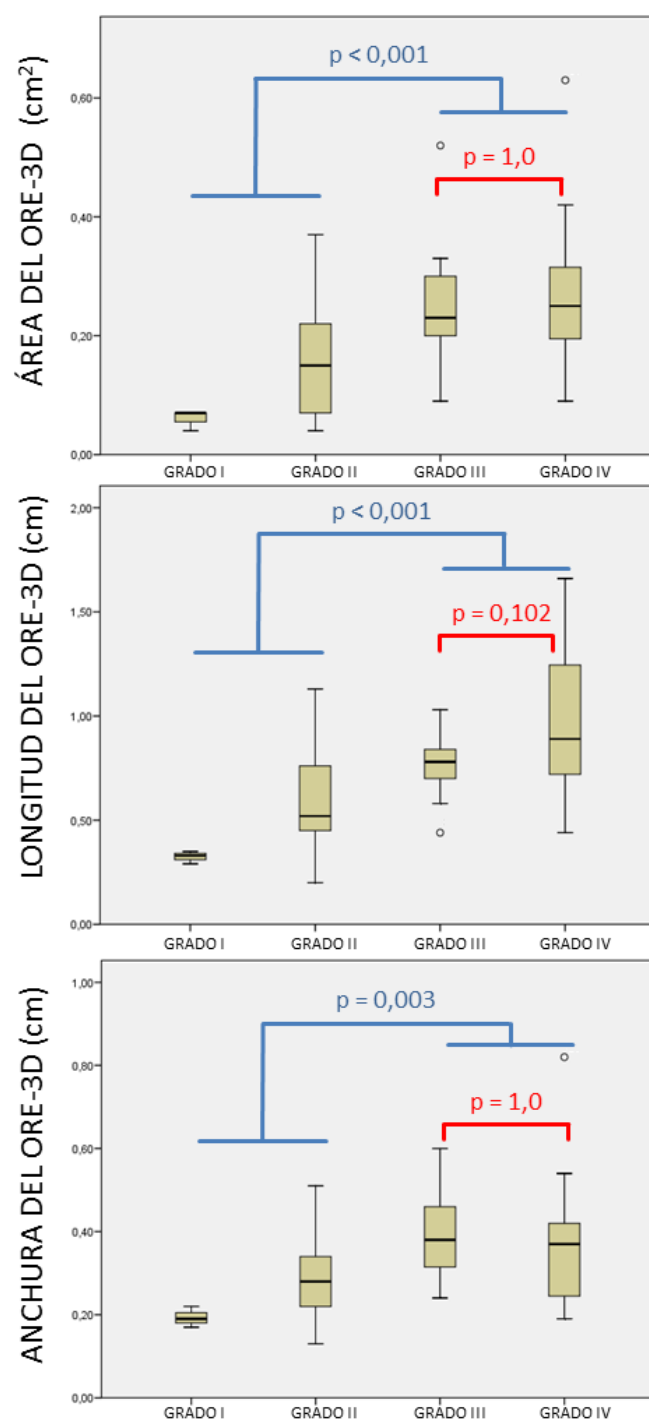


Figura 23. Medidas del ORE-3D en “leaks” con regurgitación perivalvular grado I, II, III y IV. Cada caja representa el rango intercuartílico de cada medida, con la mediana inscrita como línea horizontal central. Las líneas verticales representan los valores mínimo y máximo, y los puntos representan los valores extremos (“outliers”).

4. Comparación entre las medidas del ORE-3D y las medidas del ORA-3D para estimar la severidad de la regurgitación perivalvular

Tanto las medidas del ORE-3D como las medidas del ORA-3D se correlacionaron significativamente con el grado de RPV de cada LPV (*tabla 16*), pero los coeficientes de Spearman que expresan la fuerza de la correlación fueron numéricamente mayores para las medidas del ORE-3D. El índice de excentricidad de los LPV calculado mediante el método del ORE-3D también se correlacionó significativamente con el grado de RPV de los “leaks”, mientras que el índice de excentricidad calculado mediante el método del ORA-3D no consiguió una correlación significativa.

Tabla 16. Correlación entre las medidas del ORA-3D y del ORE-3D de cada LPV con su grado de regurgitación perivalvular (I-IV).

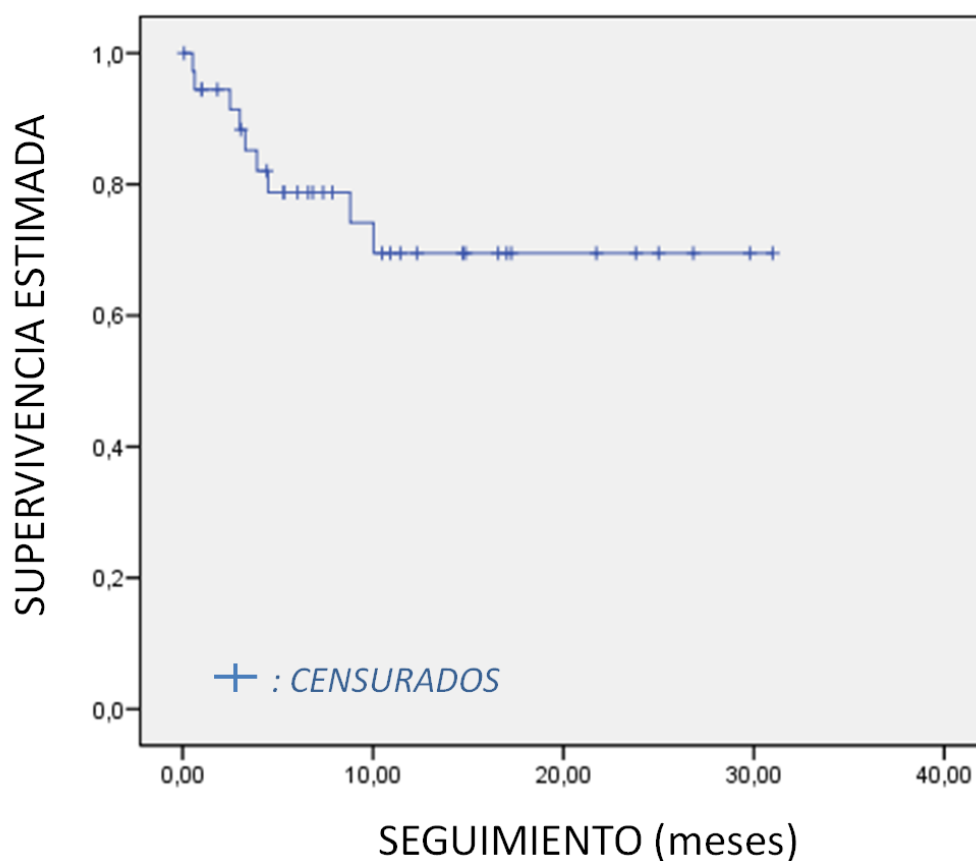
	COEFICIENTE ρ DE SPEARMAN	p
MEDIDAS DEL ORA-3D		
Área	0,463	0,002
Longitud (diámetro mayor)	0,384	0,011
Anchura (diámetro menor)	0,375	0,007
Índice de excentricidad	0,163	0,309
MEDIDAS DEL ORE-3D		
Área	0,523	< 0,001
Longitud (diámetro mayor)	0,571	< 0,001
Anchura (diámetro menor)	0,345	0,008
Índice de excentricidad	0,283	0,031

Se estudió asimismo si el grado de RPV era distinto en función de la localización de los LPV en el esquema horario, sin encontrarse diferencias significativas ($p = 0,343$).

5. Seguimiento de los pacientes sometidos a cierre percutáneo de LPV, éxito del procedimiento y utilidad del ORE-3D para predecir dicho éxito

Cuarenta pacientes, 15 (37,5%) de los cuales eran hombres, se sometieron a procedimientos de cierre percutáneo de LPV. La edad media de los pacientes en el momento del procedimiento fue de $64,8 \pm 10,6$ años, y la puntuación EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) (117, 118) mediana fue de 13,9 (rango intercuartílico: 8,2–23,6). Las indicaciones de intervención fueron: insuficiencia cardiaca en 6 pacientes (15%); anemia hemolítica en 7 pacientes (17,5%); y una combinación de ambas en 27 pacientes (67,5%). No hubo muertes relacionadas con los procedimientos de cierre.

De los 40 pacientes intervenidos, 3 fueron perdidos durante el seguimiento. La supervivencia de los 37 pacientes restantes, tras una mediana de seguimiento de 7,4 meses (rango intercuartílico: 3,2–15,7 meses), fue del 75,7%. Tres pacientes (8,1%) murieron de causas no cardíacas, y seis pacientes (16,2%) murieron de causas cardíacas (tres pacientes de muerte súbita cardíaca, y tres pacientes de insuficiencia cardíaca refractaria a tratamiento). La supervivencia estimada a los 6 meses y 1 año de seguimiento, calculada por el método de Kaplan-Meier, fue, respectivamente, 78,8% (IC95%: 64,4–93,2%) y 69,5% (IC95%: 51,9–87,1%) (*figura 24*).



Pacientes en riesgo 37 15 6 1

Figura 24. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de muerte por cualquier causa de los pacientes intervenidos de cierre percutáneo de LPV.

Veintiocho pacientes seguían vivos al final del seguimiento. De ellos, 20 (71,4%) referían mejoría clínica desde el cierre percutáneo de LPV. La clase funcional de la NYHA era I en 7 pacientes (25%), II en 15 pacientes (53,6%), III en 10 pacientes (35,7%) y IV en 1 paciente (3,6%). Sus niveles de hemoglobina aumentaron (de manera no significativa) desde $9,54 \pm 1,83$ g/dl (antes de la intervención de cierre de LPV) hasta $10,56 \pm 1,75$ g/dl al final del seguimiento. Un paciente desarrolló endocarditis en la

válvula protésica mitral 5 meses después del procedimiento de cierre percutáneo y recibió tratamiento quirúrgico.

El número de LPV en los que se intentó el cierre percutáneo fue 52. En la mayoría de LPV se realizó un único procedimiento que incluyó el implante de un único dispositivo de cierre. Sin embargo, en un LPV se implantaron simultáneamente 2 dispositivos de cierre (con éxito inmediato del procedimiento), y en 7 LPV, tras el implante de un primer dispositivo de cierre que no consiguió el éxito inmediato del procedimiento por persistencia de RPV significativa, se implantó un segundo dispositivo (en 3 LPV en el mismo procedimiento, y en los 4 restantes en un procedimiento diferido). Considerando únicamente el primer procedimiento de cierre intentado en cada LPV, se consiguió el éxito inmediato del procedimiento en 40 LPV (76,9%). Las causas de los procedimientos sin éxito inmediato fueron la persistencia de RPV grado III (9 LPV) o IV (1 LPV), y la incapacidad para posicionar correctamente los dispositivos de cierre (2 LPV). No se evidenciaron casos de interferencia con la función de la prótesis valvular. En los LPV cerrados con éxito inmediato, el grado de regurgitación perivalvular residual fue nula en 10 LPV, de grado I en 18 LPV, y de grado II en 14 LPV.

Para los 34 LPV (28 pacientes) en los que se dispuso de al menos un ETE-3D a lo largo del seguimiento, el éxito mantenido del procedimiento, tras una mediana de seguimiento de 5,3 meses (rango intercuartílico: 2,0–7,0 meses), fue del 67,6%. Los cierres sin éxito mantenido se debieron a persistencia de RPV de grado III (7 LPV) o IV (1 LPV), o bien a la no reducción del grado de RPV en “leaks” con RPV de grado II (3 LPV). No se observaron, en estos LPV, interferencias de los dispositivos de cierre con el movimiento protésico, ni la imposibilidad de implantar correctamente los

dispositivos. La *tabla 17* muestra las dimensiones, tanto del ORA-3D como del ORE-3D, así como la localización, de los LPV con o sin éxito mantenido del procedimiento de cierre percutáneo. Es interesante observar que ninguna de las dimensiones de los LPV difería significativamente entre los “leaks” con éxito o sin éxito del procedimiento de cierre. Por otra parte, tampoco hubo diferencias en la tasa de éxito mantenido del procedimiento en función de la localización en el esquema horario de los LPV tratados.

Tabla 17. Influencia de las dimensiones y de la localización de los LPV sobre la tasa de éxito mantenido del procedimiento de cierre percutáneo.

	CIERRE EXITOSO (n = 23)	CIERRE SIN ÉXITO (n = 11)	p
MEDIDAS DEL ORA-3D			
Área (cm ²)	0,20 ± 0,19	0,27 ± 0,27	0,696
Longitud (cm)	1,06 ± 0,69	1,12 ± 0,72	0,639
Anchura (cm)	0,36 ± 0,14	0,41 ± 0,14	0,701
Índice de excentricidad	3,19 ± 2,10	2,58 ± 1,31	0,490
MEDIDAS DEL ORE-3D			
Área (cm ²)	0,18 ± 0,10	0,20 ± 0,17	0,466
Longitud (cm)	0,67 ± 0,25	0,73 ± 0,42	0,854
Anchura (cm)	0,32 ± 0,10	0,34 ± 0,19	0,288
Índice de excentricidad	2,18 ± 0,68	2,42 ± 1,36	0,454
LOCALIZACIÓN			
Septal (12-3 en punto)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,987
Posterior (3-6 en punto)	9 (69,2%)	4 (30,8%)	
Lateral (6-9 en punto)	7 (70%)	3 (30%)	
Anterior (9-12 en punto)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	

Los datos cuantitativos se expresan como media ± desviación típica. La localización de los LPV se expresa como frecuencia absoluta (porcentaje).

En los 34 LPV en los que disponemos de ETE-3D durante el seguimiento tras el procedimiento de cierre percutáneo, se comparó el grado de RPV residual inmediatamente tras la intervención con el grado de RPV en los ETE-3D utilizados para valorar el éxito mantenido del procedimiento (mediana de seguimiento de 5,3 meses). El grado de RPV permaneció igual en 17 LPV, mientras que en 13 LPV existió un aumento del grado de RPV, y en 4 LPV existió una disminución del grado de RPV ($p = 0,054$ para la presencia de diferencias entre el grado de RPV inmediato y en el seguimiento).

Por último, se investigó si el posicionamiento de dispositivos infradimensionados respecto a las medidas de los LPV (tanto del ORA-3D como del ORE-3D) podría predecir una menor tasa de éxito mantenido del procedimiento de cierre. La *tabla 18* muestra la tasa de éxito mantenido del cierre percutáneo de los “leaks” en los casos con dispositivos bien dimensionados e infradimensionados. Todos los dispositivos de longitud menor que la longitud del ORE-3D provocaron ausencia de éxito mantenido. Los dispositivos con área inferior al área del ORE-3D también implicaron en todas las ocasiones ausencia de éxito mantenido, pero en este caso los resultados no fueron estadísticamente significativos. El implante de dispositivos infradimensionados respecto a la anchura del ORE-3D, o respecto a todas las medidas del ORA-3D, no resultaron en tasas de éxito mantenido significativamente menores.

Tabla 18. Influencia del implante de dispositivos de cierre infradimensionados sobre la tasa de éxito mantenido del procedimiento de cierre percutáneo.

	NÚMERO DE DISPOSITIVOS	CIERRE EXITOSO	CIERRE SIN ÉXITO	p
MEDIDAS DEL ORA-3D				
Área dispositivo ≥ ORA-3D	27	18 (66,7)	9 (33,3)	1,0
Área dispositivo < ORA-3D	7	5 (71,4)	2 (28,6)	
Longitud dispositivo ≥ ORA-3D	26	19 (73,1)	7 (26,9)	0,388
Longitud dispositivo < ORA-3D	8	4 (50)	4 (50)	
Anchura dispositivo ≥ ORA-3D	18	13 (72,2)	5 (27,8)	0,545
Anchura dispositivo < ORA-3D	16	10 (62,5)	6 (37,5)	
MEDIDAS DEL ORE-3D				
Área dispositivo ≥ ORE-3D	32	23 (71,9)	9 (28,1)	0,098
Área dispositivo < ORE-3D	2	0	2 (100)	
Longitud dispositivo ≥ ORE-3D	30	23 (76,7)	7 (23,3)	0,007
Longitud dispositivo < ORE-3D	4	0	4 (100)	
Anchura dispositivo ≥ ORE-3D	22	15 (68,1)	7 (31,8)	1,0
Anchura dispositivo < ORE-3D	12	8 (66,7)	4 (33,3)	

Los datos se expresan como frecuencia absoluta (porcentaje). Un LPV fue cerrado utilizando 2 dispositivos (el resto de LPV se cerraron usando un único dispositivo); la longitud, área y anchura de los 2 dispositivos empleados en el cierre de dicho LPV se han sumado, de modo que los 2 dispositivos se han considerado como si fueran uno solo.

DISCUSIÓN

1. Discusión

En los últimos años están surgiendo nuevas técnicas de ecocardiografía 3D cuyo objetivo es mejorar la evaluación ecocardiográfica de distintas estructuras y patologías cardíacas, así como guiar de manera eficaz procedimientos intervencionistas (119, 120). En el presente trabajo, hemos evaluado la utilidad de una nueva técnica de ecocardiografía transesofágica 3D en el campo de los LPV mitrales.

De acuerdo con nuestros datos, el ETE-3D con imágenes Doppler-color es un método factible para medir el tamaño de los LPV y calcular mediante planimetría las dimensiones del ORE-3D. Un trabajo previo sugirió la utilidad del ETE-3D con imágenes Doppler-color para medir la longitud y anchura de LPV en una pequeña cohorte de 8 pacientes, pero no se determinó el área de las dehiscencias, esto es, el área del ORE (46).

De acuerdo con nuestros resultados, publicados recientemente (121), y como resumen, la utilización del ETE-3D con imágenes Doppler-color para la evaluación de LPV mitrales muestra las siguientes características:

1. Buenos valores predictivos para detectar o descartar la presencia de RPV de grado III-IV.
2. Mejor correlación entre las dimensiones del ORE-3D y el grado de RPV, que la correlación existente entre las dimensiones del ORA-3D y el grado de RPV.
3. Una potencial capacidad para predecir la ausencia de éxito de los procedimientos de cierre percutáneo de LPV, cuando el diámetro mayor del dispositivo de cierre seleccionado es inferior a la longitud del ORE-3D.

1.1. Utilidad adicional del ETE-3D con imágenes Doppler-color respecto al ETE-3D sin imágenes Doppler-color en la medición de las dimensiones de los LPV mitrales

El ETE-3D sin imágenes Doppler-color es útil para detectar y localizar LPV mitrales, pero la utilización de imágenes Doppler-color es necesaria para confirmar su existencia (49, 122). De acuerdo con nuestra experiencia, la utilización de dichas imágenes Doppler-color para calcular las dimensiones del ORE-3D podría ser una mejor herramienta de evaluación de los LPV mitrales que el empleo del ETE-3D sin imágenes Doppler-color, que permite por su parte calcular las dimensiones del ORA-3D.

En primer lugar, el cálculo del ORA-3D condujo a una sobreestimación sistemática de la longitud de los LPV, en comparación con el cálculo del ORE-3D. Esto podría considerarse, desde el punto de vista opuesto, como una infraestimación sistemática de la longitud calculada con el ORE-3D respecto del ORA-3D. Sin embargo, consideramos más plausible que la longitud del ORE-3D sea la que se aproxime más a la dimensión *real* (o al menos más relevante) de los LPV. Esto es así porque la longitud del ORE-3D se correlacionó mejor con el grado de RPV de los LPV que la longitud del ORA-3D ($\rho = 0.571$ Vs. $\rho = 0.384$), lo que sugiere que representa mejor la verdadera longitud de los “leaks”. Por otra parte, y de forma consistente con nuestros hallazgos, modelos de insuficiencia valvular in vitro han mostrado que las dimensiones del ORE son más pequeñas que las dimensiones del orificio anatómico correspondiente (112), debido al fenómeno de contracción de flujo que experimenta la sangre cuando entra en el orificio regurgitante anatómico (113).

Por último, la utilización de dispositivos de cierre infradimensionados respecto a la longitud del ORE-3D, pero no respecto a la longitud del ORA-3D, predijo de forma significativa el fracaso técnico del procedimiento.

Todos estos hallazgos sugieren que, al menos, la dimensión mayor de los LPV podría ser calculada de manera más precisa utilizando el ORE-3D que utilizando el ORA-3D.

1.2. Utilidad adicional del ETE-3D con imágenes Doppler-color respecto al ETE-3D sin imágenes Doppler-color en la valoración de la RPV mitral

En relación con la evaluación del grado de RPV a través de los “leaks” mitrales, los coeficientes de correlación entre las medidas del ORE-3D y el grado de RPV fueron numéricamente mayores que los coeficientes de correlación obtenidos utilizando las medidas del ORA-3D.

Además, observamos, en el estudio de validación de las medidas del ORE-3D y del ORA-3D para detectar RPV grado III-IV, que las medidas del ORA-3D no detectaron de manera significativa la presencia de RPV de grado III-IV, de acuerdo con las medidas de las áreas bajo la curva de las curvas ROC calculadas. Por el contrario, todas las medidas del ORE-3D (longitud, anchura y área) alcanzaron la significación estadística para detectar RPV grado III-IV.

Los mejores valores predictivos de RPV grado III-IV los obtuvieron un valor de longitud del ORE-3D $\geq 0,65$ cm (valor predictivo positivo 87,1% y valor predictivo negativo 94%), y un valor del área del ORE-3D $\geq 0,13$ cm² (valor predictivo positivo 83,5% y valor predictivo negativo 81,6%). Estos valores predictivos, no obstante,

podrían ser excesivamente optimistas, dado que se obtuvieron utilizando la misma cohorte de pacientes en la que se calcularon los mejores puntos de corte de cada medida para detectar RPV grado III-IV. Antes de realizar el análisis estadístico, esperábamos que el área del ORE-3D fuera la medida de entre las tres calculadas (área, longitud y anchura) que mejor se correlacionara con el grado de RPV y la que obtuviera mejores valores predictivos (en lugar de la longitud). Es posible que la resolución de las imágenes 3D empleadas, o la forma semilunar de muchos de los defectos estudiados, puedan explicar esta observación, pero no hemos encontrado una respuesta satisfactoria a dicho hallazgo.

Otro hallazgo interesante del estudio es que ninguna medida del ORE-3D (ni del ORA-3D) fuera capaz de diferenciar entre RPV de grado III y RPV de grado IV. No consideramos esto como una limitación importante de la técnica, debido a dos motivos fundamentales. En primer lugar, las actuales guías de práctica clínica recomiendan el cierre de LPV en pacientes sintomáticos, sin indicar la necesidad de un cierto grado de RPV (15). En segundo lugar, es posible que diferenciar RPV de grado III-IV respecto de RPV de grado I-II sea suficiente en el estudio diagnóstico de estos pacientes. La presencia de RPV moderada o severa en un paciente sintomático hace probable que el origen de los síntomas sea precisamente la RPV, y anima a indicar un procedimiento de cierre de LPV; sin embargo, la presencia de RPV leve o leve-moderada en un paciente sintomático haría necesario descartar otras causas para los síntomas del paciente antes de considerar la necesidad de intervención para cierre de LPV.

En relación con la clasificación utilizada en este trabajo para establecer el grado de RPV, es posible que algunos lectores se planteen dudas sobre el hecho de que no incluyéramos un grado “moderado-severo” de RPV, de modo que existe un rango

amplio de severidad entre los grados III (RPV moderada) y IV (RPV severa). La razón por la que no consideramos incluir dicho grado es, de nuevo, el hecho de que la indicación de cierre de LPV, ya sea quirúrgica o percutánea, se basa en la clínica del paciente. Los pacientes con RPV de grado III y IV (moderada o *más que moderada*) tendrán probablemente en la RPV el origen de sus síntomas; por el contrario, en los pacientes con RPV de grado I y II (*menos que moderada*), otras causas para los síntomas podrían ser más probables que la propia RPV, y por tanto se deberán buscar dichas causas antes de indicar el cierre de LPV. Así, pensamos que sería más útil ser capaz de distinguir entre RPV leve-moderada (grado II) y RPV moderada (grado III), que ser capaz de distinguir entre RPV moderada (y haber por tanto clasificado dicha RPV como grado II) y moderada-severa (y haber por tanto clasificado dicha RPV como grado III).

En resumen y como conclusión, nuestros hallazgos sugieren que las dimensiones del ORE-3D podrían utilizarse a la hora de cuantificar la gravedad de la RPV mitral, pero se necesitan estudios prospectivos que confirmen los resultados y validen los puntos de corte de las medidas del ORE-3D sugeridos.

1.3. Éxito del procedimiento de cierre percutáneo de LPV en nuestra serie

En nuestra serie de pacientes, 40 de ellos (52 LPV) se sometieron a, al menos, un procedimiento de cierre percutáneo. Para comparar el éxito inmediato de los procedimientos de cierre en nuestra serie respecto de otras, hemos de considerar que la definición de éxito es diferente entre las distintas series publicadas. La mayoría de autores no incluyen en su definición de éxito la ausencia de RPV residual significativa

tras el implante, y se limitan a considerar como criterios de éxito el correcto posicionamiento del dispositivo y la ausencia de interferencia con el movimiento de la prótesis mitral (2, 18, 98, 111, 123). Si hubiéramos utilizado dichos criterios de éxito en nuestra serie, nuestra tasa de éxito inmediato hubiera sido, considerando únicamente el primer procedimiento de cierre intentado en cada LPV, del 96% (en línea o ligeramente superior a las series más recientes).

La serie más amplia publicada que evalúa el éxito inmediato del procedimiento, de Sorajja y colaboradores (54), utilizó en su definición de éxito inmediato, además de los criterios mencionados, la ausencia de RPV residual mayor que leve. Con dichos criterios, la tasa de éxito inmediato reportada fue del 77%. Nuestro grupo considera que la ausencia de RPV residual significativa debe ser un factor a tener en cuenta a la hora de evaluar el éxito de los procedimientos de cierre. De este modo, y teniendo en cuenta que, en el seguimiento a 3 años de la serie de Sorajja y colaboradores, la presencia de RPV residual moderada o severa fue un factor pronóstico que empeoró la supervivencia (108), incluimos en nuestra definición de éxito la ausencia de RPV residual de grado III o IV, y la disminución del grado de RPV inicial. Utilizando esta definición, nuestro éxito inmediato fue del 76,9%, en línea con el publicado por Sorajja y colaboradores.

Uno de los aspectos novedosos de nuestro trabajo, que no se había tenido en cuenta en las series anteriormente publicadas, es que evalúa la persistencia de los criterios de éxito del procedimiento de cierre percutáneo de LPV a lo largo del seguimiento de los pacientes (éxito *mantenido*). Así, partiendo de una tasa de éxito inmediato del 76,9%, la tasa de éxito mantenido, tras una mediana de seguimiento de 5,3 meses, fue del 67,6%. Esto posiblemente se deba a la tendencia no significativa ($p = 0,054$) observada hacia el aumento de severidad del grado de RPV entre el momento del

cierre percutáneo del LPV y el seguimiento: de los 34 LPV considerados para este análisis, la mitad permanecieron con el mismo grado de RPV, mientras que un 38,2% vio aumentado su grado de RPV, y tan solo un 11,8% experimentaron una reducción del grado de RPV. Son necesarios estudios prospectivos para evaluar esta hipótesis.

En cuanto al resultado clínico del procedimiento, la supervivencia estimada a 1 año en nuestra serie (68,3%) es inferior a la publicada en otras series recientes (18, 108, 110), pero se encuentra en línea con la reportada en la serie de Sánchez-Recalde y colaboradores con pacientes de nuestro medio (98). Entre los supervivientes, la mayoría de pacientes experimentaron una mejoría clínica subjetiva al final del seguimiento (71,4%); estos resultados son similares a los publicados por el grupo de Sorajja (72% de los supervivientes intervenidos por ICC libres de síntomas) (108).

1.4. Utilidad del ETE-3D con imágenes Doppler-color para predecir el éxito del cierre percutáneo de LPV en nuestra serie

Uno de los hallazgos más interesantes de nuestro estudio es el hecho de que ninguna de las dimensiones de los LPV (ya sean las dimensiones del ORA-3D o del ORE-3D) influyeron en la tasa de éxito de los procedimientos (ausencia de diferencias significativas entre las dimensiones de los LPV cerrados con o sin éxito).

Inicialmente, teníamos la hipótesis de que quizá LPV de mayor tamaño fueran más difíciles de cerrar de forma percutánea, dada la mayor tendencia a la excentricidad (forma más semilunar) según aumenta el tamaño de las dehiscencias, y la presencia en la literatura de trabajos que sugieren que los LPV semilunares son más difíciles de cerrar que los redondeados (45). Sin embargo, el índice de excentricidad de los LPV

tampoco resultó, en nuestro estudio, ser un factor predictor del éxito de los procedimientos de cierre. Es posible que la ausencia de influencia del tamaño o la excentricidad de los LPV en las probabilidades de éxito del cierre percutáneo observada en nuestra serie se deba al empleo de dispositivos de cierre Amplatzer® Vascular Plug III, que tienen forma ovalada y una amplia gama de tamaños disponibles. La serie de García-Fernández y colaboradores que sugirió una menor tasa de éxito del cierre en LPV excéntricos utilizó dispositivos de cierre de tipo Amplatzer® Duct Occluder (45), y quizá ello explique los resultados que encontraron. Por último, hay autores que sugieren que la utilización de dispositivos de cierre Amplatzer® Vascular Plug III (en lugar de otros) podría asociarse con mayores tasas de éxito (124). En cualquier caso, el desarrollo de dispositivos diseñados específicamente para el cierre percutáneo de LPV podría mejorar las tasas de éxito de los procedimientos y redundar en un beneficio clínico para los pacientes.

Tampoco hayamos diferencias en la tasa de éxito mantenido del procedimiento de cierre según la localización en el esquema horario de los LPV tratados. Estudios previos habían sugerido mayores tasas de éxito para LPV posteriores, y peores para otras localizaciones (110).

Por último, exploramos si la utilización de dispositivos infradimensionados respecto a las medidas de los LPV (tanto del ORA-3D como del ORE-3D) podría predecir una menor tasa de éxito mantenido del procedimiento de cierre. Todos los dispositivos implantados menores que la longitud del ORE-3D (de forma significativa) o que el área del ORE-3D (tendencia no significativa) resultaron en cierres fallidos. Por el contrario, la utilización de dispositivos infradimensionados respecto a las medidas del ORA-3D no predijo de manera significativa el éxito de los procedimientos. Estos

hallazgos sugieren que la longitud del ORE-3D podría utilizarse como herramienta para seleccionar el tamaño de los dispositivos de cierre a implantar para intentar mejorar las probabilidades de éxito del procedimiento. Sin embargo, el tamaño muestral limitado de nuestra serie hace que nuestros resultados deban ser considerados con precaución. Son necesarios estudios prospectivos para confirmar nuestros hallazgos.

2. Aplicaciones clínicas del presente trabajo

La utilización del ETE-3D con imágenes Doppler-color en pacientes con LPV mitrales permite, de manera factible, medir las dimensiones del ORE-3D de los “leaks”. La incorporación de dicha medición a la práctica clínica habitual podría aportar las siguientes ventajas:

1. Una determinación más precisa de las medidas reales (o al menos más relevantes) de los “leaks”.
2. Ayudar en la evaluación del grado de RPV que producen los LPV. De acuerdo con nuestros resultados, un área del ORE-3D $\geq 0,13 \text{ cm}^2$ o una longitud del ORE-3D $\geq 0,65 \text{ cm}$ son indicativos de RPV importante (grado III-IV).
3. Ayudar en la selección de los dispositivos de cierre, en aquéllos pacientes con indicación clínica de cierre percutáneo de LPV. Según nuestros hallazgos, y si se utilizan dispositivos Amplatzer[®] Vascular Plug III, éstos deberían tener un área y diámetro mayor iguales o superiores a las del ORE-3D.

3. Limitaciones

En primer lugar, éste es un estudio retrospectivo. Son necesarios estudios prospectivos que confirmen nuestros hallazgos. En cuanto a la validez externa de los resultados, la principal limitación radica en que la muestra del estudio sólo incluyó pacientes sometidos a ETE-3D en nuestro Centro. Éstos son pacientes altamente seleccionados, que habían sido remitidos para considerar la necesidad de cierre de los LPV, o bien por tener RPV significativa. Por tanto, nuestros resultados no pueden ser extrapolados a otras poblaciones.

Otra limitación, común a todos los estudios de insuficiencia mitral, es la falta de un “gold standard” para comparar los resultados de diferentes métodos de medida. Son necesarios estudios prospectivos con criterios ecocardiográficos definidos a priori para establecer marcadores de severidad de RPV válidos.

Por otra parte, las técnicas de imagen 3D con Doppler-color ofrecen en la actualidad menor resolución temporal (imágenes por segundo) que la ecocardiografía 2D convencional. En este estudio, el ORE-3D fue calculado utilizando una única imagen sistólica, asumiendo que correspondía al momento de máximo flujo regurgitante. Así, es posible que, dada la limitada resolución temporal, el ORE-3D seleccionado no corresponda realmente con el mayor orificio regurgitante a lo largo de toda la sístole. Para minimizar el impacto de la escasa resolución temporal de la técnica, se grabaron y revisaron varios ciclos cardiacos con el fin de seleccionar, entre ellos, la imagen que mejor representara el ORE-3D.

Por último, los resultados del análisis de la tasa de éxito del cierre percutáneo de LPV deben ser interpretados con precaución, dado el limitado tamaño muestral.

CONCLUSIONES

Conclusiones

1. La medición del orificio regurgitante efectivo de los LPV mitrales, mediante planimetría sobre imágenes de ETE-3D utilizando Doppler-color (ORE-3D), es un método factible y válido para cuantificar la severidad de la regurgitación perivalvular que producen los “leaks”.
2. Las medidas del ORE-3D presentan un mejor rendimiento diagnóstico que las medidas del orificio regurgitante anatómico 3D (ORA-3D), evaluado mediante planimetría sobre imágenes de ETE-3D sin utilizar Doppler-color, para detectar la presencia de regurgitación perivalvular moderada o severa.
3. En nuestra serie, la tasa de éxito inmediato de los procedimientos de cierre percutáneo de LPV (76,9%) fue similar a la de otras series contemporáneas. Hemos encontrado una tendencia no significativa, en un 38,2% de los casos, hacia un aumento del grado de RPV residual a lo largo del seguimiento.
4. La utilización de dispositivos de cierre de dimensiones inferiores al área y longitud mayor del ORE-3D condujo al cierre fallido de los LPV. Así, las medidas del ORE-3D podrían ayudar a la selección de las dimensiones de los dispositivos de cierre. En caso de utilizar dispositivos Amplatzer® Vascular Plug III, sugerimos elegir dispositivos de área y dimensión mayor iguales o superiores a las del ORE-3D.

SUMMARY

1. Introduction

Paravalvular leaks (PVL) are a common complication after mitral valve replacement surgery. Three-dimensional (3D) transesophageal echocardiography (TEE) has emerged as the preferred imaging modality to evaluate the morphology and extent of these leaks, as it better demonstrates, compared with two-dimensional (2D) echocardiography, the shapes and sizes of the leaks. 3D-TEE is also the recommended technique to guide transcatheter PVL closure procedures.

However, severity assessment of paravalvular regurgitation (PVR) caused by PVL using 3D-TEE is technically difficult. Common measurements of mitral regurgitation severity, such as jet width (vena contracta) and jet area on color-flow imaging, are useful in this context, but other parameters, such the proximal isovelocity surface area radius, have not been validated.

PVL sizing can be performed by 3D transesophageal echocardiographic planimetry without using color-flow images, by measuring the areas of echo dropout that represent the presence of a leak. This method actually measures the anatomic regurgitant orifice (ARO) size rather than the effective regurgitant orifice (ERO). Moreover, it may overestimate or underestimate the sizes of PVL, as the extension of these anechoic areas depends on parameters such as the gain and compression values used for the acquisition of images, and resolution may be limited.

Three-dimensional transesophageal echocardiographic planimetry using color-flow images may improve PVL sizing, as it enables accurate planimetry of the ERO of the leaks. This novel method may be useful to quantify PVR and to assess or predict percutaneous PVL closure success.

2. Hypothesis

1. Measurement of the effective regurgitant orifice of mitral PVL, by three-dimensional transesophageal echocardiographic planimetry using color-flow images, is a valid and feasible method to assess the severity of paravalvular regurgitation.
2. Using the dimensions of the effective regurgitant orifice of mitral PVL, instead of the dimensions of their anatomic orifice, for the selection of percutaneous closure devices, may decrease the incidence of residual paravalvular regurgitation after the closure procedures.

3. Objectives

1. To compare, in a cohort of patients with mitral PVL, the ERO dimensions, measured by 3D-TEE planimetry using color-flow images (3D-ERO), with the ARO dimensions, measured by planimetry on 3D-TEE images without using color-flow Doppler (3D-ARO), in order to evaluate if there are systematic differences between the two methods.
2. To validate 3D-ERO measurement as a method to quantify PVR severity in mitral PVL, and to establish its diagnostic performance.
3. To compare the diagnostic performance of 3D-ERO dimensions to assess PVR severity in mitral PVL, with the diagnostic performance of 3D-ARO dimensions for such objective.
4. To describe, in patients who underwent percutaneous PVL closure procedures, the indications of these interventions and their success rate. To evaluate the

incidence of residual PVR at follow-up, as well as long term survival and clinical outcome.

5. To evaluate, in patients who underwent percutaneous PVL closure procedures, if the differences between the dimensions of the closure devices and those of the 3D-ERO or 3D-ARO may have influence on the presence of residual PVR at follow-up.

4. Patients and methods

4.1. Study population

We retrospectively included every consecutive patient with diagnosis of mitral PVL who underwent a 3D-TEE study in our Centre, in order to consider the indication of PVL closure procedure or to evaluate PVR, between January 2009 and July 2011. No method for sample size calculation was used. Instead, we studied every available subject. All the information was recorded in a dedicated database and all the echocardiographic images were stored in DICOM 3.0 and raw data in a digital system. Out of the 53 patients initially included, 7 patients lacked the 3D-TEE color-flow images necessary for the quantification of the 3D-ERO and were excluded from the analysis. Hence, a total of 46 patients, who totalized 59 mitral PVL, were included in the analysis. Of these 46 patients, 40 patients (52 leaks) underwent a percutaneous transcatheter PVL closure procedure. All these procedures were performed with 3D-TEE guidance, and the devices used in all cases were AmplatzerTM Vascular Plug III occluders (St Jude Medical, Saint Paul, USA). 28 Patients (34 leaks) had postoperative

follow-up 3D-TEE studies done in our Centre and were included in the closure success analysis. The study complied with the declaration of Helsinki.

4.2. Demographic and clinical variables

Demographic and clinical data from the patients were retrospectively collected from their medical records. In patients who underwent PVL closure, we identified three possible indications for the procedure: heart failure, symptomatic hemolytic anemia, or a combination of the two.

4.3. Echocardiographic technique and measurements

Conventional 2D transthoracic echocardiography studies were performed before TEE exams in all patients, in order to measure atrial and ventricular dimensions and left ventricular ejection fraction (LVEF). All TEE studies were conducted with a Philips iE33 ultrasound system and an X7-2t transesophageal transducer (Philips Medical Systems, Amsterdam, The Netherlands). A first approach with 2D-TEE was used to locate the best planes. Afterwards, a 3D subvolume which included the mitral valve and the left atrium walls was recorded. Additional 3D zoom loops focused on the location of the PVL were also acquired. Next, 3D color-flow loops focused on the PVR were recorded. All 3D-TEE loops included at least three cardiac cycles.

3D-TEE loops were processed using QLAB (Philips Medical Systems). The number of PVL, as well as their dimensions (length, width and area), calculated by planimetry of the areas of echo absence (3D-ARO), were recorded; in order to measure the dimensions of each PVL, a 2D plane was extracted from the 3D subvolume of

interest using the QLAB multiplanar reconstruction tool (MPR). In order to calculate the 3D-ERO, the 3D-TEE color-flow loops were processed using the MPR tool of QLAB (similarly to the analysis of 3D subvolumes), in order to select the 2D plane that represents the ERO. Monochromatic color flow mode was selected in order to facilitate the measurements. Once the best 2D plane was selected, planimetry of the colored area was performed in order to calculate the length, width and area of the 3D-ERO. The procedure was feasible in 58 out of the 59 PVL. We also calculated eccentricity indexes, defined as the ratio between the length and width of the PVL, using both 3D-ARO and 3D-ERO measurements.

The location of each PVL was defined with respect to the aortic valve, using a clock-like approach similar to that used in heart surgery, with the aortic valve represented as 12 o'clock, the left atrial appendage represented as 9 o'clock, the posterior mitral annulus represented as 6 o'clock, and the inter-atrial septum represented as 3 o'clock. Anterior location was defined for PVL situated between 12 and 3 o'clock; septal location for PVL between 3 and 6 o'clock; posterior location for PVL between 6 and 9 o'clock; and lateral location, for PVL between 9 and 12 o'clock.

The PVR severity of each PVL was established as mild (degree I), mild to moderate (degree II), moderate (degree III) or severe (degree IV), according to the recommendations for native valve regurgitation. To set the degree of PVR of each PVL, the mean degree of severity using several parameters was calculated: the jet width, length and area on color-flow images; the relationship between the regurgitant jet area and the left atrial area; and the pulmonary veins pulsed wave Doppler pattern. The grading was performed by an expert echocardiographer who also conducted the intra-procedural TEE studies used to guide the PVL closure procedures. In order to guarantee

independent grading of PVR, the echocardiographer was unaware of the PVL dimensions by 3D-ARO and 3D-ERO approaches.

4.4. Description of the mitral PVL percutaneous closure procedures

Forty patients (52 leaks) underwent a percutaneous transcatheter PVL closure procedure. In our Institution, these procedures are performed in all cases transfemorally, using both retrograde aortic and antegrade transseptal approaches, with the creation of an arteriovenous rail through the leak in order to snare and exteriorize the wire, so that more support to sheath and device delivery system is achieved. In 31 patients, the retrograde aortic approach was first performed in order to cross the leak with the wire. In the rest 9 patients, the antegrade transseptal approach was first selected in order to cross the leak; in one of these patients, the transseptal puncture was not possible, so an only retrograde aortic approach without the use of an arteriovenous rail was used.

Size selection of the devices was carried out intra-procedurally using a sizing approach that measured the 3D dimensions of the leak without using color imaging and without image post-processing. Color-flow images were also used, but, as no post-processing was carried out, the 3D-ERO measures (or the 3D-ARO measures) were not calculated then. The operator then selected, between the available device sizes, the one or ones that best fitted the size of the defect.

4.5. Analysis of PVL closure success rate

Technical success of closure procedures was defined as the correct deployment of the device or devices, a reduction in the previous degree of PVR, the lack of significant residual regurgitation (degree III-IV), and the absence of new prosthetic valve malfunction. Using this definition, we calculated two different success rates: the *immediate* success rate, calculated at the end of the intervention for the 40 patients (52 PVL) who underwent a closure procedure; and the *maintained* success rate, calculated at last follow-up for the 28 patients (34 PVL) who had follow-up 3D-TEE studies done in our Centre.

In order to determine if PVL size influenced the probability of technical success of closure procedures, we compared the PVL measures (calculated with the 3D-ERO approach and with 3D-ARO) of the successfully closed PVL and those of the unsuccessfully closed. Moreover, we compared the rates of technical success for PVL in different locations. We also explored if the choice of an undersized device could result in a failed closure procedure. To do so, we compared the rates of technical success for undersized devices (defined as those devices with length, width or area which are shorter than the PVL dimensions, calculated with the 3D-ERO method or with 3D-ARO) with the rates obtained with *well-sized* devices (those with greater or equal dimensions than the PVL).

For the entire cohort of 40 patients who underwent percutaneous PVL closure, we calculated the mortality rate at last follow up and the survival estimates with 95% confidence intervals (CIs) at 6 months and 1 year, using the Kaplan-Meier method. We also collected their functional New York Heart Association (NYHA) class, plasma

hemoglobin levels, and the number of patients that subjectively referred clinical improvement.

4.6. Statistical analysis

The statistical analysis was performed using SPSS PASW statistics 15.0 package (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). The comparison of the areas under the curve of ROC curves was performed using MedCalc 13.3.3 (MedCalc Software, Brunswick, Maine, USA).

Categorical variables were described as number (percentage) and compared by use of the χ^2 test or the Fisher's exact test, as appropriate. Continuous variables were described as mean \pm standard deviation for variables with normal distribution, or as median [interquartile range] for non-normal variables. Kolmogorov-Smirnov test was used to assess normality in continuous variables. Comparisons among normal continuous variables were made using the Student's t-test (2-group comparisons) or the ANOVA test (>2-group comparisons); for non-normal variables, the Mann-Whitney U test (2 group-comparisons) or the Kruskal-Wallis test (>2-group comparisons) were used. A bilateral p value of <0.05 was considered statistically significant.

We performed a reliability analysis of the 3D-ERO measures, in comparison to 3D-ARO measures. To do so, the intra-class correlation coefficients for the PVL dimensions using both methods were calculated, and the presence of systematic over or underestimation of the PVL dimensions by any of the two methods was evaluated using the Student's paired t-test. For the validation analysis of 3D-ERO to assess the severity of PVR, receiver operating characteristic (ROC) curves were calculated for each

evaluated echocardiographic parameter to correctly diagnose the presence of moderate or severe (degree III-IV) PVR. Optimal cut-off values for each parameter were defined as those with the shorter distance to the upper left corner of the ROC graph. To compare the capacity of the evaluated echocardiographic parameters to determine the severity of PVR, Spearman correlation coefficients (ρ) between the degree (I-IV) of PVR and each echocardiographic variable were calculated.

5. Results

5.1. Description of the study population

A total of 46 patients (59 mitral PVL) were studied (mean age at PVL diagnosis 64.8 ± 10.6 years; 41.3% males). Mean time from the last mitral valve replacement surgery to mitral PVL diagnosis was 10.9 ± 8.7 years. Mean left ventricular ejection fraction was $61.9 \pm 14.1\%$. The majority of patients had one PVL (67.4%); 12 patients had two PVL (26.1%) and 3 patients had three PVL (6.5%). The most frequent PVL locations were lateral (33.9%) and anterior (32.2%) positions. 3D-ERO measurements could be performed in 58 PVL. Of these PVL, 3 (5.1%) caused degree I PVR; 25 (43.1%) caused degree II PVR; 15 (25.9%) caused degree III PVR; and 15 (25.9%) caused degree IV PVR.

5.2. Reliability analysis of 3D-ERO measures, compared to 3D-ARO measures

3D-ERO measures correlated moderately with 3D-ARO measures, being the intraclass correlation coefficients for area: 0.67 (95% CI: 0.38-0.83); length: 0.52 (95% CI: 0.10-0.74); and width: 0.54 (95% CI: 0.18-0.74). The length (major diameter) of the

PVL was systematically overestimated using 3D-ARO, compared to the 3D-ERO approach (mean difference 0.27 cm, 95% CI: 0.1-0.45, $p = 0.003$). The calculated width (minor diameter) and area of the PVL were similar using the two methods (width: mean difference 0.05 cm, $p = 0.056$; area: mean difference 0.01 cm^2 , $p = 0.659$).

5.3. Validation of 3D-ERO to evaluate paravalvular regurgitation severity.

According to the calculated ROC curves for 3D-ERO and 3D-ARO measures to correctly diagnose the presence of degree III-IV PVR, only PVL dimensions calculated with the 3D-ERO method significantly predicted the presence of degree III-IV PVR, but not those obtained with the 3D-ARO approach. The PVL major diameter and the PVL area calculated with the 3D-ERO method had the highest AUC values (0.846 and 0.806 respectively), although no significant differences between the AUC of the different 3D-ERO measures were noted (area Vs. length: $p = 0.479$; area Vs. width: $p = 0.164$; length Vs. width: $p = 0.214$).

A 3D-ERO area $\geq 0.13 \text{ cm}^2$ could predict with 83.5% positive predictive value and 81.6% negative predictive value the presence of degree III-IV PVR. A 3D-ERO major diameter $\geq 0.65 \text{ cm}$ showed a positive predictive value of 87.1% and a negative predictive value of 94%. These results must be interpreted with caution, as the sensitivity, specificity and predictive values were calculated in the same patients used to obtain the optimal cut-off values, which represents a “best case” scenario and may provide overoptimistic results.

3D-ERO dimensions were significantly lower for degree I-II PVR than for degree III-IV ($p < 0.001$ for area and length; $p = 0.003$ for width), but none of the studied parameters could reliably distinguish between degree III and degree IV PVR.

5.4. Comparison between 3D-ERO measures and 3D-ARO measures to assess the severity of paravalvular regurgitation.

PVL dimensions, calculated either with the 3D-ERO or with the 3D-ARO method, significantly correlated with the degree of PVR of each PVL. However, Spearman correlation coefficients were higher for 3D-ERO dimensions (area: 0.523; length: 0.571; width: 0.345) than for 3D-ARO measures (area: 0.463; length: 0.384; width: 0.375). The PVL eccentricity index calculated with the 3D-ERO approach, but not with the 3D-ARO approach, also achieved significant correlation. There were not significant differences between the degree of PVR of each PVL depending on its location ($p = 0.343$).

5.5. Follow-up of patients who underwent PVL percutaneous closure procedures: procedural success rate and utility of 3D-ERO to predict such success.

Forty patients, 15 (37.5%) males, underwent a PVL closure procedure. The mean age at PVL closure was 64.8 ± 10.6 years, and the median EuroSCORE was 13.9 [8.2 – 23.6]. The indications for PVL closure were heart failure (6 patients, 15%), hemolytic anemia (7 patients, 17.5%) or a combination of the two (27 patients, 67.5%). No procedure-related deaths happened.

Three patients were lost to follow up. For the remaining 37 patients, after 7.4 [3.2 – 15.7] months of median follow-up, the survival rate was 75.7%. Three patients (8.1%) died out of non-cardiac causes, and six patients (16.2%) died out of cardiac causes (three patients out of sudden cardiac death, and three patients due to refractory heart failure). The estimates for 6-months and 1-year survival were, respectively, 78.8% (95% CI: 64.4% - 93.2%) and 69.5% (95% CI: 51.9% - 87.1%).

28 Patients remained alive at last follow-up, 20 of them (71.4%) referring clinical improvement. Their New York Heart Association (NYHA) functional class was I in 7 patients (7.1%), II in 15 patients (53.6%), III in 10 patients (35.7%) and IV in one patient (3.6%). Their hemoglobin levels non-significantly increased from 9.54 ± 1.83 g/dl (before the PVL closure procedure) to 10.56 ± 1.75 g/dl. One patient developed mitral prosthetic endocarditis 5 months after the PVL closure procedure and received surgical treatment.

A closure procedure was attempted in 52 leaks; in one PVL, two simultaneous closure devices were implanted (with immediate technical success); in three PVL, after the deployment of a closure device, the persistence of significant regurgitation led to the implant of other device; in four PVL, after an unsuccessful first closure procedure with a single device, another procedure was scheduled. Attending to the first closure procedure of these 52 leaks, immediate technical success was achieved in 40 leaks (76.9%). The causes of the unsuccessful closures were: persistence of degree III (9 PVL) or IV (1 PVL) PVR, and incapacity to deploy the closure device (2 PVL). No interferences with prosthetic valve function were noticed. In the successfully closed defects, no residual regurgitation (10 PVL), degree I regurgitation (18 PVL) or degree II regurgitation (14 PVL) was detected.

For the 28 patients (34 leaks) who had follow-up 3D-TEE studies done in our Centre, maintained technical success was achieved in 23 leaks (67.6%). The follow-up 3D-TEE studies were carried out after a median time of 5.3 [2.0 – 7.0] months from the intervention. The unsuccessful closures were due to the persistence of degree III (7 PVL) or IV (1 PVL) PVR, or to a non-reduction in previous degree II PVR (3 PVL). No interferences with prosthetic valve function or incapacity to deploy the devices were observed in this cohort of patients. Interestingly, PVL dimensions, eccentricity index and location did not influence the rate of technical success.

Comparing the immediate degree of PVR after the closure procedure with that at follow-up 3D-TEE in these 34 leaks, 17 leaks remained with the same degree of PVR, whereas in 13 leaks an increase in the previous degree of PVR was noticed, and in 4 leaks a decrease was found ($p = 0.054$ for the presence of differences between the immediate and follow-up degree of PVR).

As for the size of the selected devices, all devices with shorter major dimension than the 3D-ERO length (4 devices) resulted in unsuccessful closures. The undersizing of the device according to other 3D-ERO measures, and to all 3D-ARO measures, did not result in significantly greater rates of closure technical failure.

6. Discussion

New 3D-TEE techniques are emerging in order to improve echocardiographic assessment of different structures and offer guidance for various transcatheter procedures. In this work, we have tested the utility of a novel 3D-TEE technique in the field of mitral PVL. Based on our data, 3D-TEE with color-flow images is a feasible

method to calculate the dimensions of PVL, including the ERO (3D-ERO). A previous report suggested the utility of 3D-TEE with color-flow images to calculate the length and width of PVL in 8 patients, but the areas of the dehiscences were not calculated. The use of 3D-ERO, according to our results, showed the following features: good predictive values to identify the presence of degree III-IV PVR; better correlation with the degree of PVR than PVL dimensions calculated with 3D-ARO; and a possible capacity to predict the technical failure of percutaneous closure procedures when the devices are undersized according to the 3D-ERO major diameter.

3D-TEE imaging is useful for detecting and locating mitral PVL, but color-flow images are needed to confirm the existence of the leaks. In our experience, using these color-flow loops to calculate the dimensions of the 3D-ERO might be a better tool for PVL sizing than the 3D-ARO approach. First, 3D-ARO conducted to a systematic oversizing of PVL length. This may also be considered a systematic underestimation of PVL length using the 3D-ERO approach, but this parameter correlated better with the degree of PVR than the length calculated with the 3D-ARO method ($\rho = 0.571$ Vs. $\rho = 0.384$), suggesting it better represents the PVL actual major dimension. In vitro valvular regurgitation models have shown that the *effective* regurgitant orifice dimensions are smaller than the corresponding *anatomic* regurgitant orifice dimensions, which is consistent with our findings. Moreover, the undersizing of a closure device according to 3D-ERO length, but not to 3D-ARO length, significantly conducted to technical failure of percutaneous closure procedures. These findings suggest that, at least, PVL major dimension might be more precisely calculated using the 3D-ERO approach.

As for PVR assessment, 3D-ARO measures did not significantly predict the presence of degree III-IV PVR, according to the AUC of the ROC curves, whereas all

3D-ERO dimensions (length, width and area), which obtained good AUC values, did. The best predictive values for detecting degree III-IV PVR were a 3D-ERO length ≥ 0.65 cm (positive predictive value 87.1%, negative predictive value 94%) and a 3D-ERO area ≥ 0.13 cm² (positive predictive value 83.5%, negative predictive value 81.6%). These predictive values, however, may be overoptimistic as they were calculated using the same patients used to calculate the cutoff values (“best-case” scenario). Hence, our findings suggest that the 3D-ERO dimensions may be used in the process of quantification of PVR, but prospective studies are needed in order to confirm our results and validate the cutoff values we have calculated.

Before doing the statistical analysis, we had expected that the area of the 3D-ERO would have correlated better to the degree of PVR than the major dimension. We have not found a satisfactory response for this finding. Maybe, the resolution of 3D volumetric imaging, or the crescentic shape of many PVL, could explain this observation, but we have not been able to identify the reason.

Interestingly, no measure could distinguish between degree III and degree IV PVR. Current guidelines recommend PVL closure in the presence of symptoms, without establishing the need of a certain degree of PVR. Hence, we do not consider the impossibility to distinguish between degree III or IV PVR as a major limitation.

In our series, 40 patients (52 leaks) underwent a percutaneous closure procedure. The immediate technical success rate of these procedures was similar to the rates observed in other large series, if we use the same definition of procedural success. Nevertheless, the estimate for 1-year survival (68.3%) in our series was slightly lower. The maintained technical success rate in our series drops to 67.6%. This may be due to

the non-significant trend towards an increase in the degree of PVR that was found from the closure procedure to last follow-up. No differences in the technical success rate of the procedure according to the PVL location were noted, whereas previous series had reported higher success rates for posterior PVL, and worse results in other locations.

According to our results, the dimensions of the PVL did not influence the technical success rate of the closure procedures. The variety of available sizes of the used Vascular Plug III devices may be responsible for this finding. According to previous reports, the use of Vascular Plug III devices (instead of other types) may be associated with higher technical success rates. The eccentricity index of the PVL was also unhelpful to predict closure success, contrasting with a previous series which had proposed that crescent-shaped (i.e. eccentric) PVL could be more difficult to be successfully closed. Anyway, the development of novel devices specifically designed to close PVL may improve technical success rates and would be of great interest.

Finally, we explored whether the undersizing of the closure devices according to PVL dimensions was associated to the technical failure of the procedures. All devices smaller than the 3D-ERO length (significantly) or the 3D-ERO area (non-significant trend) resulted in failed closures. Undersizing according to 3D-ARO measures, however, was not associated to the closure success rate. These findings suggest that 3D-ERO length may be a useful tool in order to safely select the closure device size and improve technical success rates. However, the limited sample size of our analysis warrants careful interpretation of our results. Prospective studies are needed to confirm this hypothesis.

6.1. Clinical implications of this work

3D-TEE imaging with color-flow images allows to reliably measuring 3D-ERO dimensions of mitral PVL. The incorporation of this novel technique into clinical practice may provide the following features:

1. A more precise measurement of the real (or at least more relevant) dimensions of the leaks.
2. Help assessing the degree of PVR. According to our results, a 3D-ERO area $\geq 0.13 \text{ cm}^2$ or a 3D-ERO length $\geq 0.65 \text{ cm}$ are indicative of moderate or severe PVR (degrees III or IV).
3. Help selecting the dimensions of closure devices, in those patients with clinical indication of PVL percutaneous closure. According to our findings, if AmplatzerTM Vascular Plug III devices are used, these should have an area and major dimension equal or larger than the 3D-ERO area and length.

6.2. Limitations

This is a retrospective study; prospective studies are needed to confirm our findings. Also, we only included patients who had undergone 3D-TEE studies in our Centre. These are highly-selected patients who had been referred for evaluating the need of intervention on PVL. Hence, our findings cannot be extrapolated to other populations.

Another limitation, as in all clinical studies on mitral regurgitation, is the lack of a gold standard to compare the results of different methods. Prospectively designed studies with pre-defined echocardiographic criteria are required in order to establish

valid severity markers. Finally, the results of the PVL closure success analysis need careful interpretation, because of the limited available sample size.

7. Conclusions

1. Measurement of the effective regurgitant orifice of mitral PVL, using 3D-TEE planimetry on color-flow images (3D-ERO), is a valid and feasible method to quantify paravalvular regurgitation severity.
2. 3D-ERO dimensions show better diagnostic performance than those of the anatomic regurgitant orifice (3D-ARO), measured by 3D-TEE planimetry without using color-flow images, for detecting moderate or severe paravalvular regurgitation.
3. In our series, the success rate of PVL percutaneous closure procedures (76.9%) was similar to other contemporary series. We found a non-significant trend, in 38.2% of patients, towards an increase in the degree of paravalvular regurgitation over follow-up.
4. The use of closure devices which are undersized according to 3D-ERO area and length led to PVL closure failure. Hence, 3D-ERO measurement might help selecting the dimensions of closure devices. If AmplatzerTM Vascular Plug III devices are used, we advise to select an area and major diameter equal or larger than the 3D-ERO area and length.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Kliger C, Eiros R, Isasti G, Einhorn B, Jelnin V, Cohen H, et al. Review of surgical prosthetic paravalvular leaks: diagnosis and catheter-based closure. *Eur Heart J*. 2013;34(9):638-49.
2. Garcia E, Sandoval J, Unzue L, Hernandez-Antolin R, Almeria C, Macaya C. Paravalvular leaks: mechanisms, diagnosis and management. *EuroIntervention*. 2012;8 Suppl Q:Q41-52.
3. Davila-Roman VG, Waggoner AD, Kennard ED, Holubkov R, Jamieson WR, Englberger L, et al. Prevalence and severity of paravalvular regurgitation in the Artificial Valve Endocarditis Reduction Trial (AVERT) echocardiography study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1467-72.
4. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1152-8.
5. Ionescu A, Fraser AG, Butchart EG. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography. *Heart*. 2003;89(11):1316-21.
6. Genoni M, Franzen D, Tavakoli R, Seiffert B, Graves K, Jenni R, et al. Does the morphology of mitral paravalvular leaks influence symptoms and hemolysis? *J Heart Valve Dis*. 2001;10(4):426-30.

7. Wasowicz M, Meineri M, Djaiani G, Mitsakakis N, Hegazi N, Xu W, et al. Early complications and immediate postoperative outcomes of paravalvular leaks after valve replacement surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(4):610-4.
8. Rallidis LS, Moyssakis IE, Ikonomidis I, Nihoyannopoulos P. Natural history of early aortic paraprosthetic regurgitation: a five-year follow-up. *American heart journal*. 1999;138(2 Pt 1):351-7.
9. Chen YT, Kan MN, Chen JS, Lin WW, Chang MK, Hu WS, et al. Detection of prosthetic mitral valve leak: a comparative study using transesophageal echocardiography, transthoracic echocardiography, and auscultation. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 1990;18(7):557-61.
10. Bernal JM, Rabasa JM, Cagigas JC, Echevarria JR, Carrion MF, Revuelta JM. Valve-related complications with the Hancock I porcine bioprosthesis. A twelve- to fourteen-year follow-up study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101(5):871-80.
11. Miller DL, Morris JJ, Schaff HV, Mullany CJ, Nishimura RA, Orszulak TA. Reoperation for aortic valve periprosthetic leakage: identification of patients at risk and results of operation. *J Heart Valve Dis*. 1995;4(2):160-5.
12. Jindani A, Neville EM, Venn G, Williams BT. Paraprosthetic leak: a complication of cardiac valve replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1991;32(4):503-8.
13. De Cicco G, Lorusso R, Colli A, Nicolini F, Fragnito C, Grimaldi T, et al. Aortic valve periprosthetic leakage: anatomic observations and surgical results. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(5):1480-5.

14. De Cicco G, Russo C, Moreo A, Beghi C, Fucci C, Gerometta P, et al. Mitral valve periprosthetic leakage: Anatomical observations in 135 patients from a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(6):887-91.
15. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(4):S1-44.
16. Bargiggia GS, Tronconi L, Raisaro A, Recusani F, Ragni T, Valdes-Cruz LM, et al. Color Doppler diagnosis of mechanical prosthetic mitral regurgitation: usefulness of the flow convergence region proximal to the regurgitant orifice. *American heart journal*. 1990;120(5):1137-42.
17. Hammermeister KE, Henderson WG, Burchfiel CM, Sethi GK, Soucek J, Oprian C, et al. Comparison of outcome after valve replacement with a bioprosthesis versus a mechanical prosthesis: initial 5 year results of a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(4):719-32.
18. Ruiz CE, Jelnin V, Kronzon I, Dudi Y, Del Valle-Fernandez R, Einhorn BN, et al. Clinical outcomes in patients undergoing percutaneous closure of periprosthetic paravalvular leaks. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2210-7.
19. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation*. 2003;107(14):1884-90.

20. Gerber IL, Stewart RA, French JK, Legget ME, Greaves SC, West TM, et al. Associations between plasma natriuretic peptide levels, symptoms, and left ventricular function in patients with chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol.* 2003;92(6):755-8.
21. Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2280-7.
22. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, European Society of Cardiology. The ESC textbook of cardiovascular medicine. 2nd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2009. xxiv, 1398 p. p.
23. Vahanian A, Alfieri O. Guidelines on valvular heart disease in clinical practice. *EuroIntervention.* 2013;9 Suppl:S11-3.
24. Genoni M, Franzen D, Vogt P, Seifert B, Jenni R, Kunzli A, et al. Paravalvular leakage after mitral valve replacement: improved long-term survival with aggressive surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(1):14-9.
25. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
26. Evangelista A, Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. *The New England journal of medicine.* 2005;353(13):1342-9.

27. Bunn HF, Rosse W. Anemias hemolíticas y por pérdida aguda de sangre. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison Principios de Medicina Interna. 1. 16 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
28. Maraj R, Jacobs LE, Ioli A, Kotler MN. Evaluation of hemolysis in patients with prosthetic heart valves. *Clinical cardiology*. 1998;21(6):387-92.
29. Garcia MJ, Vandervoort P, Stewart WJ, Lytle BW, Cosgrove DM, 3rd, Thomas JD, et al. Mechanisms of hemolysis with mitral prosthetic regurgitation. Study using transesophageal echocardiography and fluid dynamic simulation. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):399-406.
30. Nevaril CG, Lynch EC, Alfrey CP, Jr., Hellums JD. Erythrocyte damage and destruction induced by shearing stress. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1968;71(5):784-90.
31. Shapira Y, Vaturi M, Sagie A. Hemolysis associated with prosthetic heart valves: a review. *Cardiology in review*. 2009;17(3):121-4.
32. Skoularigis J, Essop MR, Skudicky D, Middlemost SJ, Sareli P. Frequency and severity of intravascular hemolysis after left-sided cardiac valve replacement with Medtronic Hall and St. Jude Medical prostheses, and influence of prosthetic type, position, size and number. *Am J Cardiol*. 1993;71(7):587-91.
33. Vahanian A, Iung B. The new ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(10):465-7.
34. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and

doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2009;22(9):975-1014; quiz 82-4.

35. Shapira Y, Bairey O, Vatury M, Magen-Nativ H, Prokocimer M, Sagie A. Erythropoietin can obviate the need for repeated heart valve replacement in high-risk patients with severe mechanical hemolytic anemia: case reports and literature review. J Heart Valve Dis. 2001;10(4):431-5.

36. Soccio M, D'Ambrosio C, De Caterina R. [Hemolysis following valve surgery]. Italian heart journal Supplement : official journal of the Italian Federation of Cardiology. 2003;4(10):807-13.

37. Kumar R, Jelnin V, Kliger C, Ruiz CE. Percutaneous paravalvular leak closure. Cardiol Clin. 2013;31(3):431-40.

38. Hourihan M, Perry SB, Mandell VS, Keane JF, Rome JJ, Bittl JA, et al. Transcatheter umbrella closure of valvular and paravalvular leaks. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(6):1371-7.
39. Pate GE, Al Zubaidi A, Chandavimol M, Thompson CR, Munt BI, Webb JG. Percutaneous closure of prosthetic paravalvular leaks: case series and review. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(4):528-33.
40. Hein R, Wunderlich N, Robertson G, Wilson N, Sievert H. Catheter closure of paravalvular leak. *EuroIntervention*. 2006;2(3):318-25.
41. Shapira Y, Hirsch R, Kornowski R, Hasdai D, Assali A, Vaturi M, et al. Percutaneous closure of perivalvular leaks with Amplatzer occluders: feasibility, safety, and shortterm results. *J Heart Valve Dis*. 2007;16(3):305-13.
42. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Goncalves A, Hahn RT, et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(8):557-84.
43. Zoghbi WA. New recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2010;6(1):20-6.
44. Kronzon I, Sugeng L, Perk G, Hirsh D, Weinert L, Garcia Fernandez MA, et al. Real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography in the evaluation of post-operative mitral annuloplasty ring and prosthetic valve dehiscence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(17):1543-7.
45. Garcia-Fernandez MA, Cortes M, Garcia-Robles JA, Gomez de Diego JJ, Perez-David E, Garcia E. Utility of real-time three-dimensional transesophageal

echocardiography in evaluating the success of percutaneous transcatheter closure of mitral paravalvular leaks. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2010;23(1):26-32.

46. Biner S, Kar S, Siegel RJ, Rafique A, Shiota T. Value of color Doppler three-dimensional transesophageal echocardiography in the percutaneous closure of mitral prosthesis paravalvular leak. *Am J Cardiol*. 2010;105(7):984-9.

47. Yildiz M, Duran NE, Gokdeniz T, Kaya H, Ozkan M. The value of real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in the assessment of paravalvular leak origin following prosthetic mitral valve replacement. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009;37(6):371-7.

48. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2012;25(1):3-46.

49. Kim MS, Casserly IP, Garcia JA, Klein AJ, Salcedo EE, Carroll JD. Percutaneous transcatheter closure of prosthetic mitral paravalvular leaks: are we there yet? *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(2):81-90.

50. Becerra JM, Almeria C, de Isla LP, Zamorano J. Usefulness of 3D transoesophageal echocardiography for guiding wires and closure devices in mitral perivalvular leaks. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):979-81.

51. Veyrat C, Witchitz S, Lessana A, Ameur A, Abitbol G, Kalmanson D. Valvar prosthetic dysfunction. Localisation and evaluation of the dysfunction using the Doppler technique. *British heart journal*. 1985;54(3):273-84.

52. Konstantinov IE, Franzen SF, Olin CL. Periprosthetic leaks and valve dehiscence: alternative methods of repair. *J Heart Valve Dis.* 1997;6(3):281-7.
53. Orszulak TA, Schaff HV, Danielson GK, Pluth JR, Puga FJ, Piehler JM. Results of reoperation for periprosthetic leakage. *Ann Thorac Surg.* 1983;35(6):584-9.
54. Sorajja P, Cabalka AK, Hagler DJ, Rihal CS. Percutaneous repair of paravalvular prosthetic regurgitation: acute and 30-day outcomes in 115 patients. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(4):314-21.
55. Sud A, Parker F, Magilligan DJ, Jr. Anatomy of the aortic root. *Ann Thorac Surg.* 1984;38(1):76-9.
56. Spoon DB, Malouf JF, Spoon JN, Nkomo VT, Sorajja P, Mankad SV, et al. Mitral paravalvular leak: description and assessment of a novel anatomical method of localization. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1212-4.
57. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(3):223-44.
58. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(4):307-32.
59. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular

regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611-44.

60. Kupferwasser II, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Nolting A, Dohmen G, Oelert H, et al. Improved Assessment of Pathological Regurgitation in Patients with Prosthetic Heart Valves by Multiplane Transesophageal Echocardiography. *Echocardiography*. 1997;14(4):363-74.

61. Bach DS. Transesophageal echocardiographic (TEE) evaluation of prosthetic valves. *Cardiol Clin*. 2000;18(4):751-71.

62. Mohr-Kahaly S, Kupferwasser I, Erbel R, Wittlich N, Iversen S, Oelert H, et al. Value and limitations of transesophageal echocardiography in the evaluation of aortic prostheses. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1993;6(1):12-20.

63. Chin CH, Chen CH, Lo HS. The correlation between three-dimensional vena contracta area and aortic regurgitation index in patients with aortic regurgitation. *Echocardiography*. 2010;27(2):161-6.

64. Fang L, Hsiung MC, Miller AP, Nanda NC, Yin WH, Young MS, et al. Assessment of aortic regurgitation by live three-dimensional transthoracic echocardiographic measurements of vena contracta area: usefulness and validation. *Echocardiography*. 2005;22(9):775-81.

65. Daniel LB, Grigg LE, Weisel RD, Rakowski H. Comparison of transthoracic and transesophageal assessment of prosthetic valve dysfunction. *Echocardiography*. 1990;7(2):83-95.

66. Alton ME, Pasierski TJ, Orsinelli DA, Eaton GM, Pearson AC. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography in evaluation of 47 Starr-Edwards prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(7):1503-11.
67. Flachskampf FA, Hoffmann R, Franke A, Job FP, Schondube FA, Messmer BJ, et al. Does multiplane transesophageal echocardiography improve the assessment of prosthetic valve regurgitation? *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 1995;8(1):70-8.
68. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, Leone T, D'Angeli I, D'Orazio S, et al. Assessment of severity of mechanical prosthetic mitral regurgitation by transoesophageal echocardiography. *Heart.* 2004;90(5):539-44.
69. Fernandes V, Olmos L, Nagueh SF, Quinones MA, Zoghbi WA. Peak early diastolic velocity rather than pressure half-time is the best index of mechanical prosthetic mitral valve function. *Am J Cardiol.* 2002;89(6):704-10.
70. Hung J, Lang R, Flachskampf F, Shernan SK, McCulloch ML, Adams DB, et al. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2007;20(3):213-33.
71. Hundley WG, Li HF, Willard JE, Landau C, Lange RA, Meshack BM, et al. Magnetic resonance imaging assessment of the severity of mitral regurgitation. Comparison with invasive techniques. *Circulation.* 1995;92(5):1151-8.
72. Sechtem U, Pflugfelder PW, Cassidy MM, White RD, Cheitlin MD, Schiller NB, et al. Mitral or aortic regurgitation: quantification of regurgitant volumes with cine MR imaging. *Radiology.* 1988;167(2):425-30.

73. Sherif MA, Abdel-Wahab M, Beurich HW, Stocker B, Zachow D, Geist V, et al. Haemodynamic evaluation of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation using cardiovascular magnetic resonance. *EuroIntervention*. 2011;7(1):57-63.
74. Pflaumer A, Schwaiger M, Hess J, Lange R, Stern H. Quantification of periprosthetic valve leakage with multiple regurgitation jets by magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol*. 2005;26(5):593-4.
75. Bartel T, Konorza T, Neudorf U, Ebralize T, Eggebrecht H, Gutersohn A, et al. Intracardiac echocardiography: an ideal guiding tool for device closure of interatrial communications. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6(2):92-6.
76. Jongbloed MR, Bax JJ, de Groot NM, Dirksen MS, Lamb HJ, de Roos A, et al. Radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation; guidance by intracardiac echocardiography and integration with other imaging techniques. *Eur J Echocardiogr*. 2003;4(1):54-8.
77. Asrress KN, Mitchell AR. Intracardiac echocardiography. *Heart*. 2009;95(4):327-31.
78. Osman F, Steeds R. Use of intra-cardiac ultrasound in the diagnosis of prosthetic valve malfunction. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8(5):392-4.
79. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kaoukis A, Kossyvakis C. Intracardiac echocardiography imaging of periprosthetic valvular regurgitation. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(5):E20.

80. Jelnin V, Co J, Muneer B, Swaminathan B, Toska S, Ruiz CE. Three dimensional CT angiography for patients with congenital heart disease: scanning protocol for pediatric patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67(1):120-6.
81. Jelnin V, Dudiy Y, Einhorn BN, Kronzon I, Cohen HA, Ruiz CE. Clinical experience with percutaneous left ventricular transapical access for interventions in structural heart defects a safe access and secure exit. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(8):868-74.
82. Krishnaswamy A, Tuzcu EM, Kapadia SR. Three-dimensional computed tomography in the cardiac catheterization laboratory. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2011;77(6):860-5.
83. Exposito V, Garcia-Camarero T, Bernal JM, Arnaiz E, Sarralde A, Garcia I, et al. Repeat mitral valve replacement: 30-years' experience. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(8):929-32.
84. Al Halees Z. An additional maneuver to repair mitral paravalvular leak. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(3):410-1.
85. Mangi AA, Torchiana DF. A technique for repair of mitral paravalvular leak. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(5):771-2.
86. Moneta A, Villa E, Donatelli F. An alternative technique for non-infective paraprosthetic leakage repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(6):1074-5.
87. Echevarria JR, Bernal JM, Rabasa JM, Morales D, Revilla Y, Revuelta JM. Reoperation for bioprosthetic valve dysfunction. A decade of clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991;5(10):523-6; discussion 7.

88. Emery RW, Krogh CC, McAdams S, Emery AM, Holter AR. Long-term follow up of patients undergoing reoperative surgery with aortic or mitral valve replacement using a St. Jude Medical prosthesis. *J Heart Valve Dis.* 2010;19(4):473-84.
89. Akins CW, Bitondo JM, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, Madsen JC, MacGillivray TE. Early and late results of the surgical correction of cardiac prosthetic paravalvular leaks. *J Heart Valve Dis.* 2005;14(6):792-9; discussion 9-800.
90. de Almeida Brandao CM, Pomerantzeff PM, Souza LR, Tarasoutchi F, Grimberg M, Ramires JA, et al. Multivariate analysis of risk factors for hospital mortality in valvular reoperations for prosthetic valve dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(6):922-6.
91. Masri Z, Girardet R, Attum A, Barbie R, Yared I, Lansing A. Reoperation for prosthetic heart valve dysfunction: 19 years' experience. *Tex Heart Inst J.* 1990;17(2):106-11.
92. Jaussaud N, Gariboldi V, Giorgi R, Grisoli D, Chavignac V, Thuny F, et al. Risk of reoperation for aortic bioprosthesis dysfunction. *J Heart Valve Dis.* 2009;18(3):256-61.
93. Beurtheret S, Gariboldi V, Feier H, Grisoli D, Riberi A, Mouly-Bandini A, et al. Short-term results of repeat valve replacement: a predictive factor analysis. *J Heart Valve Dis.* 2010;19(3):326-32.
94. Piechaud JF. Percutaneous closure of mitral paravalvular leak. *J Interv Cardiol.* 2003;16(2):153-5.

95. Eisenhauer AC, Piemonte TC, Watson PS. Closure of prosthetic paravalvular mitral regurgitation with the Gianturco-Grifka vascular occlusion device. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;54(2):234-8.
96. Moore JD, Lashus AG, Prieto LR, Drummond-Webb J, Latson LA. Transcatheter coil occlusion of perivalvular mitral leaks associated with severe hemolysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;49(1):64-7.
97. Nietlispach F, Johnson M, Moss RR, Wijesinghe N, Gurvitch R, Tay EL, et al. Transcatheter closure of paravalvular defects using a purpose-specific occluder. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(7):759-65.
98. Sanchez-Recalde A, Moreno R, Galeote G, Jimenez-Valero S, Calvo L, Sevillano JH, et al. Immediate and mid-term clinical course after percutaneous closure of paravalvular leakage. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67(8):615-23.
99. Cruz-Gonzalez I, Rama-Merchan JC, Arribas-Jimenez A, Rodriguez-Collado J, Martin-Moreiras J, Cascon-Bueno M, et al. Paravalvular leak closure with the Amplatzer Vascular Plug III device: immediate and short-term results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67(8):608-14.
100. Kliger C, Ruiz CE. Rethinking percutaneous paravalvular leak closure: where do we go from here? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67(8):593-6.
101. Martinez CA, Rosen R, Cohen H, Ruiz CE. A novel method for closing the percutaneous transapical access tract using coils and gelatin matrix. *J Invasive Cardiol.* 2010;22(6):E107-9.

102. Kliger C, Jelnin V, Sharma S, Panagopoulos G, Einhorn BN, Kumar R, et al. CT angiography-fluoroscopy fusion imaging for percutaneous transapical access. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):169-77.
103. Phillips SA, Thompson A, Abu-Halimah A, Crenshaw MH, Zhao DX, Pretorius M. Percutaneous closure of aortic prosthetic paravalvular regurgitation with two amplatzer septal occluders. *Anesth Analg*. 2009;108(2):437-8.
104. Pate GE, Thompson CR, Munt BI, Webb JG. Techniques for percutaneous closure of prosthetic paravalvular leaks. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67(1):158-66.
105. Rihal CS, Sorajja P, Booker JD, Hagler DJ, Cabalka AK. Principles of percutaneous paravalvular leak closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):121-30.
106. Cappelli F, Del Bene MR, Santoro G, Meucci F, Attana P, Barletta G. The challenge of integrated echocardiographic approach in percutaneous closure of paravalvular leak. *Echocardiography*. 2011;28(8):E168-71.
107. Bavikati VV, Babaliaros VC, Lerakis S. Utility of three-dimensional echocardiography in percutaneous closure of paravalvular leak. *Echocardiography*. 2009;26(7):852-4.
108. Sorajja P, Cabalka AK, Hagler DJ, Rihal CS. Long-term follow-up of percutaneous repair of paravalvular prosthetic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2218-24.
109. Sorajja P, Cabalka AK, Hagler DJ, Rihal CS. The learning curve in percutaneous repair of paravalvular prosthetic regurgitation: an analysis of 200 cases. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(5):521-9.

110. Cortes M, Garcia E, Garcia-Fernandez MA, Gomez JJ, Perez-David E, Fernandez-Aviles F. Usefulness of transesophageal echocardiography in percutaneous transcatheter repairs of paravalvular mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2008;101(3):382-6.
111. Smolka G, Pysz P, Wojakowski W, Ochala A, Peszek-Przybyla E, Roleder T, et al. Clinical manifestations of heart failure abate with transcatheter aortic paravalvular leak closure using Amplatzer vascular plug II and III devices. *J Invasive Cardiol.* 2013;25(5):226-31.
112. Mascherbauer J, Rosenhek R, Bittner B, Binder J, Simon P, Maurer G, et al. Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation severity by measurement of the vena contracta: an in vitro validation study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2005;18(10):999-1006.
113. Yoganathan AP, Cape EG, Sung HW, Williams FP, Jimoh A. Review of hydrodynamic principles for the cardiologist: applications to the study of blood flow and jets by imaging techniques. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(5):1344-53.
114. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2003;16(7):777-802.
115. Ley orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de datos de carácter personal. *Boletín Oficial del Estado.* 1999;298:43088-99.

116. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.
117. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16(1):9-13.
118. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(6):816-22; discussion 22-3.
119. Hahn RT, Khalique O, Williams MR, Koss E, Paradis JM, Daneault B, et al. Predicting paravalvular regurgitation following transcatheter valve replacement: utility of a novel method for three-dimensional echocardiographic measurements of the aortic annulus. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(9):1043-52.
120. Goncalves A, Almeria C, Marcos-Alberca P, Feltes G, Hernandez-Antolin R, Rodriguez E, et al. Three-dimensional echocardiography in paravalvular aortic regurgitation assessment after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(1):47-55.
121. Franco E, Almeria C, de Agustin JA, Arreo Del Val V, Gomez de Diego JJ, Garcia Fernandez MA, et al. Three-dimensional color Doppler transesophageal echocardiography for mitral paravalvular leak quantification and evaluation of

percutaneous closure success. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2014;27(11):1153-63.

122. Hagler DJ, Cabalka AK, Sorajja P, Cetta F, Mankad SV, Bruce CJ, et al. Assessment of percutaneous catheter treatment of paravalvular prosthetic regurgitation. JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3(1):88-91.

123. Cruz-Gonzalez I, Rama-Merchan JC, Arribas-Jimenez A, Rodriguez-Collado J, Martin-Moreiras J, Cascon-Bueno M, et al. Paravalvular Leak Closure With the Amplatzer Vascular Plug III Device: Immediate and Short-term Results. Rev Esp Cardiol. 2014.

124. Palacios IF, Arzamendi D. Structural heart intervention. Beyond transcatheter valve therapy. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012;65(5):405-13.